

REFERENCES

1. Basanets AV. [Occupational morbidity is an actual problem of the present]. *Okhorona pratsi*. 2011;2:42-45. Ukrainian.
2. Ustynova OYu. [Influence of labor force tension among mining workers on the development of arterial hypertension]. *Meditcina truda i promyishlennaya ekologiya*. 2013;11: 27-31. Russian.
3. Hornostay OB. [Development of occupational diseases in Ukraine]. *Naukovyi visnyk NLTU Ukrainy*. 2013;23(16):396-401. Ukrainian.
4. Kovalchuk AYU. [Characteristics of socio-demographic situation and socially significant diseases in Ukraine]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys. Aktualni pytannia klinichnoi praktyky*. 2014;1:29-33. Ukrainian.
5. Kolodiazna OI. [Determination of spent years of healthy life from occupational diseases by the DALI method]. *Ukrainskyi zhurnal z problem medytsyny pratsi*. 2013;2:11-15. Ukrainian.
6. Kononova IH. [Preventive pre-and periodic medical examinations of workers who work under the influence of harmful and dangerous factors]. *Okhorona pratsi ta pozhezhna bezpeka*. 2013;6:46. Ukrainian.
7. Kundiiiev YuI. [The dynamics of the formation of occupational diseases in Ukraine and the experience of the Institute of Labor Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine in the study of this problem]. *Ukrainskyi zhurnal z problem medytsyny pratsi*. 2013;4:11-22. Ukrainian.
8. Nahorna AM. [Medico-social and economic losses from occupational diseases and ways of their prevention]. *Ukrainskyi zhurnal z problem medytsyny pratsi*. 2011;4:62. Ukrainian.
9. Nagornaya AM. [Assessment of the risk of developing occupational diseases among workers in the metallurgical, coal industry and machine building industry of Ukraine]. *Ukrainskyi zhurnal z problem medytsyny pratsi*. – 2012;3(31):3-13. Ukrainian.
10. Skliarov YeYa. Relationship between levels of uric acid, creatinine and body mass index in women and men with hypertension. *Lvivskyi klinichnyi visnyk*. 2014;3(7):45-47. Ukrainian.
11. Oriekhova OV. [Labor conditions and morbidity of workers in the mining industry]. *Ukrainskyi zhurnal z problem medytsyny pratsi*. 2016;2(47):17-26. Ukrainian.
12. Chopiak VV. Innovative results of scientific activity in practical medicine: metodychni rekomendatsii, zatverdzeni MOZ Ukrainy. 2015;32. Ukrainian.
13. Ezzat AM. Occupational physical loading tasks and knee osteoarthritis: a review of the evidence. *Phvsiother Can*. 2014 Winter;66m:91-107. doi: 10.3138/ptc.2012-45BC.
14. Madan I. The management of musculoskeletal disorders in the workplace. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2015;29(3):345-55.
15. Andrew J. Occupational risk factors for hip osteoarthritis are associated with early hip structural abnormalities: a 3.0 T magnetic resonance imaging study of community-based adults. *Arthritis Research & Therapy*. 2015;17:19.



УДК 575.113:616.24-007.272-036.1:613.62

[https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.3\(part1\).142327](https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.3(part1).142327)

**А.В. Басанець,
Т.А. Остапенко,
Н.В. Журахівська**

РОЛЬ ГЕНІВ СИСТЕМИ «ПРОТЕОЛІЗ-АНТИПРОТЕОЛІЗ» У РОЗВИТКУ ХОЗЛ ПРОФЕСІЙНОЇ ЕТІОЛОГІЇ

*ДУ “Інститут медицини праці імені Ю.І. Кундієва НАМН України”
вул. Саксаганського, 75, Київ, 01033, Україна
SI “Kundiiev Yu.I. Institute for occupational health of the National academy
of medical sciences of Ukraine”
Saksahanskoho str., 75, Kyiv, 01033, Ukraine
e-mail: a_basanets@meta.ua*

Ключові слова: *хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), генетична схильність, генетична резистентність, поліморфізм*

Ключевые слова: *хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ), генетическая предрасположенность, полиморфизм*

Key words: *chronic obstructive pulmonary disease (COPD), genetic predisposition, polymorphism*

Реферат. Роль генов системи «протеоліз-антипротеоліз» в розвитку ХОЗЛ професійної етіології. Басанец А.В., Остапенко Т.А., Жураховська Н.В. Хронічне обструктивне захворювання легких (ХОЗЛ) належить до мультифакторних захворювань, розвиток яких обумовлено взаємодією спадкової передраположеності та факторів зовнішнього середовища, зокрема виробничого. Серед генів, пов'язаних з можливою передраположеністю до розвитку ХОЗЛ, розглядається група генів, експресія яких впливає на активність системи «протеоліз-антипротеоліз»: MMP2, MMP9, TIMP2, A2M, ELN. Основну групу дослідження склали 72 шахтар підземних вугільних шахт основних професій з діагнозом ХОЗЛ професійної етіології (середній вік склав 53,7±5,8 років, середній стаж роботи в підземних умовах 21,8±4,8 років). В контрольну групу ввійшли 79 шахтарів (середній вік склав 48,2±5,6 років, середній стаж 20,2±4,5 років) без патології бронхолегочної системи. Для визначення поліморфізмів генів MMP9, α2M використовували метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з електрофоретичною детекцією в агарозному гелі. Для визначення поліморфізмів генів TIMP2, MMP2, ELN використовували метод ПЛР з флуоресцентногібридаційною детекцією в реальному часі (RealTime ПЛР). За даними молекулярно-генетичного дослідження, серед шахтарів, хворих ХОЗЛ професійної етіології (основна група), та шахтарів без патології системи органів дихання (контрольна група) встановлено достовірну різницю для генотипів:

MMP9*CC, TIMP2*GG;

MMP9*CC, MMP2*CC, TIMP2*G/G, α2M*Ile/Ile, ELN*Gly/Gly;

MMP9*CC, MMP2*CT, TIMP2*G/G, α2M*Ile/Val, ELN*Gly/Gly;

MMP9*CC, MMP2*CC, TIMP2*G/G, α2M*Ile/Val, ELN*Ser/Se;

MMP9*CT, MMP2*CC, TIMP2*G/G, α2M*Ile/Ile, ELN*Gly/Ser.

Ці генотипи проявили себе як фактор резистентності до розвитку ХОЗЛ в популяції шахтарів підземних вугільних шахт України. Отримані результати свідчать про участь генів, що кодують синтез білків системи «протеоліз-антипротеоліз»: MMP2, MMP9, TIMP2, A2M, ELN у формуванні генетичної передраположеності та резистентності до розвитку ХОЗЛ професійної етіології у шахтарів, що розкриває нові можливості в профілактиці цього захворювання у робітників, підлягаючих впливу високих концентрацій вугільно-породної пилу.

Abstract. The role of «proteolysis-antiproteolysis» system genes in occupational COPD development. Basanets A.V., Ostapenko T.A., Zhurakhivska N.V. COPD is multifactorial disease, in which hereditary predisposition and environmental factors (including work conditions) play an important role. Among the genes associated with possible predisposition to COPD development a group of genes with the expression impacting the activity of «proteolysis-antiproteolysis – MMP2, MMP9, TIMP2, A2M, ELN is considered. The main group of 72 underground coal miners with COPD (mean age 53,7±5,8 years, mean work experience – 21,8±4,8 years), and control group of 79 healthy miners (mean age – 48,2±5,6 years, mean work experience – 20,2±4,5 years) were examined. Polymorphism of genes with out bronchopulmonary pathology MMP9, α2M was revealed using PCR with electroforetic detection in agarosegel. Polymorphism of genes TIMP2, MMP2, ELN was revealed using PCR with fluorescent detection (RealTime PCR). By the data of molecular-genetic research among miners with COPD of occupational etiology (main group) and miners without it (control group) there was established a reliable difference for the genotypes:

MMP9*CC, TIMP2*GG;

MMP9*CC, MMP2*CC, TIMP2*G/G, α2M*Ile/Ile, ELN*Gly/Gly;

MMP9*CC, MMP2*CT, TIMP2*G/G, α2M*Ile/Val, ELN*Gly/Gly;

MMP9*CC, MMP2*CC, TIMP2*G/G, α2M*Ile/Val, ELN*Ser/Se;

MMP9*CT, MMP2*CC, TIMP2*G/G, α2M*Ile/Ile, ELN*Gly/Ser.

These genotypes are associated with resistance for COPD development in underground coal miners of Ukraine. The obtained results testify to the participation of genes encoding protein synthesis of the system "proteolysantiproteolysis": MMP2, MMP9, TIMP2, A2M, ELN in the formation of genetic predisposition and resistance to the development of COPD of professional etiology in miners, which reveals new opportunities in the prevention of this disease in workers subject to the high concentrations of coal-rock dust.

На сьогодні хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) представляє собою важливу медико-соціальну проблему – захворюваність та смертність від ХОЗЛ у світі продовжує зростати.

До факторів, що сприяють розвитку ХОЗЛ, зараховують куріння тютюну, часті інфекції респіраторного тракту, соціальний статус пацієнта, гендерні особливості, вік, наявність

бронхіальної астми в анамнезі, а також вплив виробничих чинників.

Вперше можливість розвитку ХОЗЛ професійної етіології абсолютно чітко було представлено в редакції Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD) 2016 року. У редакції документа 2017 року наголошується, що вплив органічного й неорганічного пилу, хімічних речовин і газів у попередні роки був явно

недооцінений з точки зору ризику розвитку захворювання [7]. Найбільш небезпечним серед відомих чинників розвитку ХОЗЛ професійної етіології є пил, що містить кремній і кадмій, вугільно-породний пил шахтного середовища, токсичні гази й дими. Національним Інститутом Професійної Безпеки та Здоров'я (NIOSH) у США, Державною установою "Інститут медицини праці імені Ю.І. Кундієва Національної академії медичних наук України" було проведено ряд епідеміологічних і клінічних досліджень та доведено можливість розвитку ХОЗЛ у шахтарів вугільних шахт від впливу вугільно-породного пилу [3, 15].

В Україні основну частку професійних хворих становлять шахтарі підземних вугільних шахт. Незадовільні умови праці в поєднанні з руйнацією системи надання медичної допомоги працівникам призводять до розвитку захворювань професійної етіології, серед яких хвороби системи органів дихання в Україні посідають перше місце. Відомо, що ХОЗЛ призводить не тільки до тимчасової втрати працездатності, й до інвалідності та передчасної смерті пацієнта від ускладнень.

Протягом останніх років при вивченні патогенезу ХОЗЛ поряд з дією екзогенних факторів все більша роль відводиться визначенню ролі спадкової схильності [6]. Визначення біомаркерів генетичної схильності до розвитку професійних захворювань відкриває нові шляхи до їх первинної профілактики та є перспективним напрямком наукових розробок сьогодення.

При аналізі даних наукової літератури було виявлено більше 20 генів, що асоціюють з розвитком ХОЗЛ [5, 11]. Залежно від функції білкових продуктів у процесі розвитку ХОЗЛ, їх можна розподілити на декілька груп.

1. Гени, експресія яких впливає на активність системи «протеоліз-антипротеоліз» (матриксні металопротейнази (*MMPs*), тканинні інгібітори матриксних металопротейназ (*TIMPs*), $\alpha 2$ макроглобулін (*A2M*) та ін.);

2. Гени-медіатори запалення білкової природи: прозапальні цитокіни (фактор некрозу пухлин альфа (*TNF α*), рецептор інтерлейкіну 8 (*IL8RA*) та ін.) і реактивні агенти, які синтезуються альвеолярними макрофагами й епітеліальними клітинами;

3. Гени, експресія яких впливає на активність метаболізму ксенобіотиків (глутатіон Трансфераза типу T1 (*GSTT1*) та M1 (*GSTM1*), мікросомальна епоксидгідролаза (*EPHX1*) та ін.);

4. Інші гени, які неможливо однозначно зарахувати до однієї із вказаних груп.

Аналіз даних літератури звертає увагу на важливість оцінки балансу в системі «протеоліз-антипротеоліз» при захворюваннях легень запальної природи, що супроводжуються розвитком фіброзної тканини в паренхімі. Теорія «протеоліз-антипротеоліз» припускає, що розвиток ХОЗЛ та емфіземи є результатом дисбалансу між ферментами, які руйнують екстрацелюлярний матрикс (ЕЦМ) легень, та білками-інгібіторами, що пригнічують протеолітичну активність цих ферментів. Значна кількість протеаз відіграє важливу роль у процесах ремоделювання та запалення в легенях. Тому для захисту від неконтрольованої деградації ЕЦМ вкрай важливо, щоб протеази були під контролем антипротеаз – інгібіторів активності ферментів [8, 14].

Активність ферментної системи «протеоліз-антипротеоліз» регулюється експресією генів, що кодують матриксні металопротейнази (*MMPs*), тканинні інгібітори матриксних металопротейназ (*TIMPs*), $\alpha 2$ макроглобулін (*A2M*) та ін. Свідченням залучення в патогенетичний процес ХОЗЛ матриксних металопротейназ є збільшення вмісту ферментів MMP2, MMP9 і MMP12 в альвеолярних макрофагах, підвищення їх концентрації в бронхо-альвелярному лаважі і мокротинні хворих на ХОЗЛ [13, 14]. Регуляція активності MMPs здійснюється завдяки 4 тканинним інгібіторам матриксних металопротейназ (*TIMPs*—tissue inhibitor of metalloproteinases). Експресія *TIMPs* у тканинах жорстко регулюється для підтримки рівноваги між протеолізом і його гальмуванням, що забезпечує стабільність позаклітинного матриксу. Для запобігання пошкодженням легеневої паренхіми *TIMPs* продукуються в кількості, необхідній для достатньої протидії високій активності MMPs, в іншому випадку порушення продукції *TIMPs* може також призвести до накопичення позаклітинного матриксу з розвитком фіброзу, що є однією з характеристик ХОЗЛ на його пізніх стадіях розвитку. У легенях *TIMPs* продукує багато типів клітин, таких як бронхіальні епітеліальні клітини, альвеолярні пневмоцити II типу, гладком'язові клітини і стимульовані клітини запалення (нейтрофіли й альвеолярні макрофаги). Таким чином, продукція *TIMPs* знаходиться під контролем клітинних компонентів легень і запалення [12].

Макрофагами і гепатоцитами синтезується ще один інгібітор ендопротейназ – $\alpha 2$ макроглобулін ($\alpha 2M$), основною функцією якого є видалення з кровотоку надлишку *MMPs*, що беруть участь у запальних процесах у легенях [4].

Важливим компонентом ЕЦМ легень є еластин, що надає їм пружності. За даними наукових досліджень, при видаленні гена еластину в мишей спостерігаються емфіземоподібні пошкодження в легенях, що проявляються в розширенні дистальних повітряних мішечків та ослабленні тканинних перетинок [8, 10].

Відомо, що кожен з генів MMPs, TIMPs, A2M, ELN може бути представлений декількома варіантами алелів. У попередніх дослідженнях, проведених відділом професійної патології Державної установи “Інститут медицини праці імені Ю.І. Кундієва Національної академії медичних наук України”, у шахтарів, хворих на ХОЗЛ, та шахтарів без патології захворювань системи органів дихання були вивчені частоти поліморфних варіантів генів MMP2 (C1306→T), MMP9 (C1562→T), α2M (Ile1000Val), ELN (Ser422Gly) TIMP2 (rs9900972). У результаті дослідження була виявлена асоціація між мінорним алелем MMP9*T і генотипами MMP9*TT та MMP9*CT та ризиком розвитку ХОЗЛ у шахтарів підземних шахт України. Підвищений ризик розвитку ХОЗЛ встановлено в осіб, у генотипі яких присутній мінорний алель TIMP2*A та визначається генотип TIMP2*AA. Протективну роль у розвитку ХОЗЛ визначено для алеля TIMP2*G та генотипу TIMP2*GG. У дослідженні не було визначено статистично вірогідної різниці між генотипом гена α2M та ризиком розвитку ХОЗЛ в умовах впливу високих концентрацій вугільно-породного пилу. Частота генотипів ELN*Gly та ELN*Ser у дослідній групі шахтарів, хворих на ХОЗЛ професійної етіології, та в групі

контролю (шахтарі без патології системи органів дихання) достовірно не відрізнялась, що свідчило про відсутність зв'язку вказаних генотипів з ризиком розвитку ХОЗЛ професійної етіології. Визначені частоти генотипів були близькими до популяційних [1, 2].

Метою цього дослідження стало визначення комбінованих генотипів схильності та резистентності до розвитку ХОЗЛ професійної етіології за генами MMP2, MMP9, TIMP2, A2M, ELN.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

В умовах стаціонару клініки професійних захворювань ДУ «Інститут медицини праці НАМН» проведено обстеження 151 шахтаря основних підземних професій вугільних шахт України. Всі респонденти дослідження – особи чоловічої статі з підземним стажем роботи не менше 10 років в умовах впливу факторів виробничого середовища (пилу фіброгенної дії, нагріваючого мікроклімату тощо).

Професійний склад вибірки в дослідній і контрольній групах суттєво не відрізнявся та був представлений шахтарями основних професій (прохідник, забійник, гірничий робітник очисного вибою (ГРОВ), гірничий майстер, гірничий робітник, майстер-підрильник) і шахтарями допоміжних шахтарських професій (електрослюсар підземний, машиніст, кріпильник, гірничий монтажник).

Дослідну групу склали гірники з діагнозом ХОЗЛ професійної етіології – 72 особи, до контрольної групи ввійшли 79 шахтарів без патології системи органів дихання (табл. 1).

Таблиця 1

Характеристика груп обстежених шахтарів (M±m)

Група	n	Середній вік (роки)	Середній стаж в умовах заповнення (роки)	Пил (мг/м³)
Дослідна	72	53,7±5,8	21,8±4,8	128,3±7,1
Контрольна	79	48,2±5,6	20,2±4,5	159,7±10,9

Для визначення генотипу хворих й осіб групи контролю використовували методи полімеразноланцюгової реакції (ПЛР) з електрофоретичною детекцією в агарозному гелі (MMP9, α2M) та ПЛР з флуоресцентно-гібридаційною детекцією в реальному часі (RealTime ПЛР) (TIMP2, MMP2, ELN).

Для статистичного аналізу отриманих даних використовували стандартний метод хі-квадрата

(χ²) та співвідношення шансів (Odds Ratio (OR), для визначення вірогідності відмінностей у розподілі алельних варіантів та генотипів у хворих на ХОЗЛ та обстежених контрольної групи обчислення проводили за допомогою статистичної програми Statistica 8.0 (ліцензійний номер ST4345703149). Відповідність розподілу генотипів оцінювали згідно із законом Харді-Вайнберга.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У результаті проведеного дослідження було визначено 8 різних комбінацій алелей за генами *MMP9* і *TIMP2*, що в деяких асоціаціях можуть сприяти розвитку ХОЗЛ або, навпаки, зумовлюю-

вати резистентність до його розвитку. У таблиці 2 представлено розподіл частот комбінацій алельних варіантів за генами *MMP9*, *TIMP2*.

Таблиця 2

Розподіл частот генотипів за генами *MMP9*, *TIMP2* у шахтарів, хворих на ХОЗЛ, та в контрольній групі

Генотипи	Обстежені групи				p
	контрольна (n=79)		дослідна (n=72)		
	n	%	n	%	
<i>MMP9*CC;TIMP2*GG</i>	41	51,9	25	34,7	p<0,05
<i>MMP9*CT;TIMP2*GA</i>	3	4,0	6	8,3	p>0,05
<i>MMP9*CC;TIMP2*GA</i>	17	21,5	19	26,3	p>0,05
<i>MMP9*CC;TIMP2*AA</i>	1	1,3	2	2,8	p>0,05
<i>MMP9*CT;TIMP2*GG</i>	17	21,5	14	19,4	p>0,05
<i>MMP9*CT;TIMP2*AA</i>	0	0	1	1,4	p>0,05
<i>MMP9*TT;TIMP2*GG</i>	0	0	3	4,2	p>0,05
<i>MMP9*TT;TIMP2*GA</i>	0	0	2	2,8	p>0,05

Аналіз комбінацій алельних варіантів значених генів виявив статистично достовірну різницю між частотами розподілу генотипів у дослідній та в контрольній групі для генотипу *MMP9*CC;TIMP2*GG*, що був визначений у 25 (34,7%) осіб дослідної групи та в 41 (51,9%) особи контрольної групи (p<0,05).

У цих генотипах присутні домінантні гомозиготи *MMP9*CC*, *TIMP2*GG*, які, як було показано раніше, асоціюються з резистентністю до розвитку ХОЗЛ. Для інших асоціацій генотипів статистично значущої кореляції встановлено не було.

У дослідженні встановлено, що в носіїв генотипу *MMP9*CC;TIMP2*GG* синтезується достатня кількість тканинного інгібітора матриксних металопротеїназ для забезпечення протидії високій активності матриксних металопротеїназ, що призводить до резистентності розвитку ХОЗЛ у його носіїв у популяції шахтарів підземних вугільних шахт.

При аналізі комбінацій алельних варіантів генів *MMP9*, *MMP2*, *TIMP2*, *α2M*, *ELN* визначено 59 алельних поліморфізмів, що в деяких асо-

ціаціях, доповнюючи одне одного, можуть сприяти розвитку ХОЗЛ або, навпаки, зумовлювати резистентність до розвитку цього захворювання, а саме:

1. Генотип *MMP9*CC, MMP2*CC, TIMP2*G/G, α2M*Ile/Ile, ELN*Gly/Gly*: був визначений у 4 осіб у групі контролю та зовсім не був представлений у групі хворих на ХОЗЛ ($\chi^2= 3,72$; p<0,05);

2. Генотип *MMP9*CC, MMP2*CT, TIMP2*G/G, α2M*Ile/Val, ELN*Gly/Gly*: був визначений у 4 осіб у групі контролю та зовсім не був представлений у групі хворих на ХОЗЛ ($\chi^2= 3,72$; p<0,05);

3. Генотип *MMP9*CC, MMP2*CC, TIMP2*G/G, α2M*Ile/Val, ELN* Ser/Ser*: був визначений у 4 осіб у групі контролю та зовсім не був представлений у групі хворих на ХОЗЛ ($\chi^2= 3,72$; p<0,05).

4. Генотип *MMP9*CT, MMP2*CC, TIMP2*G/G, α2M*Ile/Ile, ELN*Gly/Ser*: представлений у 5 осіб контрольної групи та зовсім відсутній у дослідній групі ($\chi^2= 4,68$; p<0,05).

У цих генотипах присутні домінантні гомозиготи *MMP9*CC*, *MMP2*CC*, *TIMP2*G/G*, які, як було показано раніше, асоціюються з резистентністю до розвитку ХОЗЛ. Присутність гетерозиготи *MMP9*CT*, *MMP2*CT* очевидно також зумовлює резистентність до цього захворювання.

Окрім того, у ході дослідження було визначено генотип *MMP9*CC*, *MMP2*CC*, *TIMP2*G/A*, *α2M*Ile/Val*, *ELN*Gly/Ser*, який був виявлений у 5 шахтарів дослідної групи та в 3 респондентів контролю і не характеризувався статистичною достовірністю показників. Проте при підрахунку співвідношення шансів для цього генотипу було встановлено тенденцію до схильності розвитку ХОЗЛ в умовах впливу високих концентрацій вугільно-породного пилу (OR=1,89; 95%CI: 0,3710,44).

Таким чином, у популяції шахтарів України за генами *MMP9*, *TIMP2*, *A2M*, *ELN* було визначено 4 комбіновані генотипи, які проявили себе як біомаркери резистентності розвитку професійно зумовленого ХОЗЛ.

ВИСНОВКИ

1. За генами *MMP9* та *TIMP2* визначено 8 різних комбінацій алелей та встановлено, що комбінований генотип *MMP9*CC*; *TIMP2*GG* є

маркером резистентності розвитку ХОЗЛ професійної етіології в популяції шахтарів підземних вугільних шахт України.

2. За генами *MMP9*, *MMP2*, *TIMP2*, *α2M*, *ELN* визначено 59 різних комбінацій алелей та встановлено 4 комбіновані генотипи резистентності розвитку ХОЗЛ професійної етіології в популяції шахтарів України:

- *MMP9*CC*, *MMP2*CC*, *TIMP2*G/G*, *α2M*Ile/Ile*, *ELN*Gly/Gly* ($\chi^2=3,72$; $p<0,05$);
- *MMP9*CC*, *MMP2*CT*, *TIMP2*G/G*, *α2M*Ile/Val*, *ELN*Gly/Gly* ($\chi^2=3,72$; $p<0,05$);
- *MMP9*CC*, *MMP2*CC*, *TIMP2*G/G*, *α2M*Ile/Val*, *ELN*Ser/Ser* ($\chi^2=3,72$; $p<0,05$);
- *MMP9*CT*, *MMP2*CC*, *TIMP2*G/G*, *α2M*Ile/Ile*, *ELN*Gly/Ser* ($\chi^2=4,68$; $p<0,05$).

3. Отримані результати свідчать про участь генів *MMP9*, *MMP2*, *TIMP2*, *α2M*, *ELN*, які кодують синтез білків системи “протеоліз-антипротеоліз”, у формуванні генетичної схильності та резистентності до розвитку ХОЗЛ у популяції шахтарів України, що розкриває нові можливості для профілактики цього захворювання в працюючих в умовах впливу високих концентрацій виробничого пилу.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Басанець А.В. Роль поліморфізму гена *α2m* у розвитку хронічного обструктивного захворювання легень професійної етіології у шахтарів вугільних шахт України / А.В. Басанець, Л.В. Долінчук // Медичні перспективи. – Т. XXII, № 3. – 2017. – С. 22-28.
2. Роль поліморфізму гена *ELN* у розвитку хронічного обструктивного захворювання легень професійної етіології у шахтарів вугільних шахт України / А.В. Басанець, Т.А. Остапенко, Л.В. Долінчук // Укр. пульмонолог. журнал. – 2017 – № 3. – С. 25-28.
3. Функциональное состояние бронхолегочной системы у шахтеров, больных хроническим обструктивным заболеванием легких / Л.В. Долінчук, А.В. Басанець, Т.А. Андрущенко, Т.А. Остапенко // Электронная конференция «Современная профилактическая медицина: от медицины патологий к медицине здоровья» – Москва, 2013. – С. 24-32.
4. *α2macroglobulins: structure and function* / I. GarciaFerrer, A. Marrero, F.X. GomisRüth, T. Goulas // *Subcell Biochem* – 2017 – Vol. 83 – P. 149–183.
5. Biomarkers predictive of exacerbations in the spiromics and COPD Gene Cohorts / J.D. Knee, S. Jacobson, K. Kechris [et. al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* – 2017– Vol. 195, N 4. – P. 473-481.
6. Candidate genes for COPD in two large data sets / P.S. Bakke, G. Zhu, A. Gulsvik [et. al.] // *Eur. Respir. J.* – 2011– Vol. 37, N 2. – P. 255-263.
7. Global strategy for asthma management and prevention (GINA 2017). Available from: http://www.ginasthma.org/pdf/GINA_Report_2017.pdf.
8. Highly variable cutis laxa resulting from a dominant splicing mutation of the elastin gene / L.M. GraulNeumann, I. Hausser, M. Essayie [et. al.] // *Am. J. Med. Genet. A.* – 2008. – Vol. 146 (A). – P. 977-983.
9. Houghton A.M. Matrix metalloproteinases in destructive lung disease. *Matrix Biol.* – 2015. – Vol.44, N 46. – P.167-174.
10. Impaired distal airway development in mice lacking elastin / D.P. Wendel, D.G. Taylor, K.H. Albertine [et al.] // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* – 2000. – Vol. 23. – P. 320-326.
11. Matheson M.C. Association of IL8, CXCR2 and TNFalpha polymorphisms and airway disease / M.C. Matheson, J.A. Ellis, J. Raven // *J. Hum. Genet.* – 2006. Vol. 51. – P. 196-203.
12. Murphy G. Tissue inhibitors of metalloproteinases *Genome Biology* / G. Murphy // *BioMed. Central Ltd.* – 2011. – Vol. 12. – P.233.
13. Navratilova Z. Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Chronic Obstructive Pulmonary Disease / Z. Navratilova, V. Kolek, M. Petrek // *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. – 2016. – Vol. 64, N 3. – P. 177-193.
14. Relationship between the thickness of bronchial wall layers, emphysema score, and markers of remodeling

in bronchoalveolar lavage fluid in patients with chronic obstructive pulmonary disease / K. Górká, J. Soja, B. Jakiela [et al.] // Pol. Arch Med Wewn. – 2016. – Vol 126, N 6. – P. 402-410.

15. Santo Tomas L.H. Emphysema and chronic obstructive pulmonary disease in coal miners / L.H. Santo Tomas // Curr Opin Pulm Med – 2011. – Vol. 17, N 2. – P.123-125.

REFERENCES

1. Basanets AV, Dolinchuk LV [Role of α 2M gene polymorphism in occupational COPD development in ukrainian coal miners]. Medicni perspektivi. 2017;3:22-28. Ukrainian.

2. Basanets AV, Ostapenko TA, Dolinchuk LV [Role of ELN gene polymorphism in occupational COPD development in ukrainian coal miners]. Ukrainsky pulmonologichny Journal. 2017;3:25-28. Ukrainian.

3. Dolinchuk LV, Basanets AV, Andrushchenko TA, Ostapenko TA. [Functional state of the bronchopulmonary system in coal miners with chronic obstructive pulmonary disease]. The electronic conference "Modern preventive medicine: from medicine to pathology to medicine of health". Moskva. 2013;24-32. Russian.

4. GarciaFerrer I, Marrero A, GomisRüth FX, Goulas T. α 2Macroglobulins: Structure and Function. Subcell Biochem. 2017;83:149-83.

5. Keene JD, Jacobson S, Kechris K, Kinney GL et. al. Biomarkers predictive of exacerbations in the spiromics and COPD Gene Cohorts. Am J Respir Crit Care Med. 2017;195(4):473-81.

6. Bakke PS et al. Candidate genes for COPD in two large data sets. Epub, 2011;37(2):255-63.

7. Global strategy for asthma management and prevention (GINA 2017). Available from: http://www.ginasthma.org/pdf/GINA_Report_2017.pdf.

8. Graul Neumann LM, Hausser I, Essayie M, Rauch A et. al. Highly variable cutis laxa resulting from a dominant splicing mutation of the elastin gene. Am J Med Genet A. 2008;146A(8):977-83.

9. Houghton AM. Matrix metalloproteinases in destructive lung disease. Matrix Biol. 2015;44-46:167-74.

10. Wendel DP, Taylor DG, Albertine KH et. al. Impaired distal airway development in mice lacking elastin. Am J Respir Cell Mol Biol. 2000;23(3):320-6.

11. Matheson MC, Ellis JA, Raven J, Walters EH et. al. Association of IL8, CXCR2 and TNFalpha polymorphisms and airway disease. Hum Genet. 2006;51(3):196-203.

12. Murphy G. Tissue inhibitors of metalloproteinases. Genome Biol. 2011;12(11):233.

13. Navratilova Z, Kolek V, Petrek M. Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Arch Immunol Ther Exp (Warsz). 2016;64(3):177-93.

14. Górká K, Soja J, Jakiela B, Plutecka H et. al. Relationship between the thickness of bronchial wall layers, emphysema score, and markers of remodeling in bronchoalveolar lavage fluid in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Pol Arch Med Wewn. 2016;126(6):402-10.

15. Santo Tomas LH. Emphysema and chronic obstructive pulmonary disease in coal miners. Curr Opin Pulm Med, 2011;17(2):123-5.



УДК 669.013:504.3.054-036.3:614

[https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.3\(part1\).142329](https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.3(part1).142329)

**Е.М. Білецька,
Н.М. Онул,
В.І. Ніконенко ***

МЕТАЛУРГІЙНІ ПІДПРИЄМСТВА ЯК ДЖЕРЕЛО ЗАБРУДНЕННЯ АТМОСФЕРНОГО ПОВІТРЯ ТА ФАКТОР РИЗИКУ ПОГІРШЕННЯ ЗДОРОВ'Я НАСЕЛЕННЯ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

вул. В. Вернадського, 9, Дніпро, 49044, Україна

*ТОВ «Науково-дослідний інститут інноваційних технологій» **

вул. Соборності, 117, Кривий Ріг, Дніпропетровська обл., 50103, Україна

SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»

V. Vernadsky str., 9, Dnipro, 49044, Ukraine

e-mail: belitska@ukr.net

LLC «Research Institute of Innovative Technologies»

Sobornosti str., 117, Kryvyi Rih, Dnipropetrovsk region, 50103, Ukraine