

Роль мутаций генов металлопротеиназ и рецептора эпителиального фактора роста в патогенезе бронхиальной астмы у детей

О.Е.Семерник¹, А.А.Лебеденко¹, Т.П.Шкурат², Е.В.Машкина², Т.К.Дрейзина²

1 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29;

2 – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Южный федеральный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 344022, Ростов-на-Дону, ул. Большая Садовая, 105 / 42

Информация об авторах

Семерник Ольга Евгеньевна – к. м. н., ассистент кафедры детских болезней № 2 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (918) 569-26-81; e-mail: semernick@mail.ru

Лебеденко Александр Анатольевич – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой детских болезней № 2 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (863) 250-40-43; e-mail: leb.rost@rambler.ru

Шкурат Татьяна Павловна – д. б. н., профессор, заведующая кафедрой генетики Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Южный федеральный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (863) 297-50-70; e-mail: tshkurat@yandex.ru

Машкина Елена Владимировна – д. б. н., доцент кафедры генетики Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Южный федеральный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (863) 297-50-70; e-mail: lenmash@mail.ru

Дрейзина Татьяна Константиновна – магистрант кафедры генетики Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Южный федеральный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (906) 184-73-53; e-mail: taniad95@mail.ru

Резюме

В основе патогенеза бронхиальной астмы (БА) лежит хроническое аллергическое воспаление бронхов, которое затрагивает процессы не только нарушения микроциркуляции, активации перекисного окисления липидов, но и ремоделирования тканей. Матриксные металлопротеиназы (*Matrix metalloproteinases* – MMP) и эпителиальный фактор роста (*Epidermal Growth Factor* – EGF) играют значимую роль в процессах ремоделирования бронхов. В данной работе предпринята попытка исследовать влияние мутаций генов *MMP* и *EGFR* на развитие БА, а также оценить роль межгенного взаимодействия. **Материалы и методы.** У больных, страдающих БА, и пациентов контрольной группы методом аллель-специфичной полимеразной цепной реакции (с использованием наборов реагентов SNP-экспресс) исследованы полиморфные варианты *2073A>T* гена *EGFR*, *320A>C* гена *MMP20*, *837T>C* гена *MMP20* и *-8202A>G* гена *MMP9*. **Результаты.** По результатам анализа генетического исследования показано наличие статистически значимых отличий по частоте встречаемости аллелей и генотипов по полиморфизму *2073A>T* гена *EGFR* среди больных БА и детей контрольной группы ($p < 0,05$). Зарегистрирована значимо повышенная частота аллеля *2073T* гена *EGFR* в группе больных БА (82,5 %) по сравнению с группой контроля (55,8 %) ($p = 0,003$). При исследовании полиморфизмов генов матриксных металлопротеиназ у обследованных статистически значимых различий не выявлено. Однако при анализе межгенного взаимодействия показано, что полиморфизмы *-8202A>G* гена *MMP9* и *2073A>T* гена *EGFR* оказывают синергичное влияние друг на друга, повышая риск развития БА у детей. **Заключение.** По результатам исследований установлено, что риск развития БА значительно повышен у гомозигот по Т-аллели полиморфного варианта *2073A>T* гена *EGFR*, при этом частота встречаемости генотипов и аллелей данного полиморфизма статистически значимо отличается от таковой в группе контроля ($p < 0,05$). **Ключевые слова:** бронхиальная астма, генетика, полиморфизм, матриксные металлопротеиназы, рецептор эпидермального фактора роста.

Для цитирования: Семерник О.Е., Лебеденко А.А., Шкурат Т.П., Машкина Е.В., Дрейзина Т.К. Роль мутаций генов металлопротеиназ и рецептора эпителиального фактора роста в патогенезе бронхиальной астмы у детей. *Пульмонология*. 2020; 30 (1): 17–22. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-1-17-22

The role of mutations in metalloproteinases and the epithelial growth factor receptor genes in the pathogenesis of children bronchial asthma

Olga E. Semernik¹, Alexander A. Lebedenko¹, Tatiana P. Shkurat², Elena V. Mashkina², Tatiana K. Dreyzina²

1 – Rostov State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: pereulok Nakhichevanskiy 29, Rostov-na-Donu, 344022, Russia;

2 – Federal Southern University: ul. Bol'shaya Sadovaya 105/42, Rostov-na-Donu, 344006, Russia

Author information

Ol'ga E. Semernik, Candidate of Medicine, Assistant Lecturer, Department of Pediatric Diseases No.2, Rostov State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (918) 569-26-81; e-mail: semernick@mail.ru

Aleksandr A. Lebedenko, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pediatric Diseases No.2, Rostov State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (863) 250-40-43; e-mail: leb.rost@rambler.ru

Tat'yana P. Shkurat, Doctor of Biology, Professor, Head of Department of Genetics, Federal Southern University; tel.: (863) 297-50-70; e-mail: tshkurat@yandex.ru

Elena V. Mashkina, Doctor of Biology, Associate Professor, Department of Genetics, Federal Southern University; tel.: (863) 297-50-70; e-mail: lenmash@mail.ru

Tat'yana K. Dreyzina, graduate student, Department of Genetics, Federal Southern University; tel.: (906) 184-73-53; e-mail: taniad95@mail.ru

Abstract

The pathogenesis of bronchial asthma (BA) is based on chronic allergic inflammation of bronchi, which affects not only microcirculation disorders, activation of lipid peroxidation, but also tissue remodeling. Matrix metalloproteinases (MMP) and epithelial growth factor (EGF) play a significant role in bronchial remodelling processes. This paper attempts to investigate the effect of gene mutations *MMP* and *EGFR* on the development of BA as well as evaluate the role of intergenic interaction. **Methods.** Polymorphic variants were studied in BA patients and control group patients by allele-specific polymerase chain reaction (using SNP-express reagent kits). *2073A>T* gene *EGFR*, *320A>C* gene *MMP20*, *837T>C* gene *MMP20* и *-8202A>G* gene *MMP9*. **Results.** The analysis of the genetic study results showed statistically significant differences in the frequency of alleles and genotypes in polymorphism. *2073A>T* gene *EGFR* among BA patients and control group children ($p < 0.05$). Significantly increased allele frequency is registered. *2073T* gene *EGFR* in the group of BA patients (82.5%) compared to the control group (55.8%) ($p = 0.003$). In the study of genes polymorphisms of matrix metalloproteinases no statistically significant differences were revealed. However, the analysis of intergenic interaction shows that polymorphisms *-8202A>G* gene *MMP9* and *2073A>T* gene *EGFR* have a synergistic effect on each other, increasing the risk of developing BA in children. **Conclusion.** According to the results of studies it was found that the risk of BA development is significantly increased in homozygotes on T-allele polymorphic variant *2073A>T* gene *EGFR*, with the frequency of occurrence of genotypes and alleles of this polymorphism statistically significantly different from the control group ($p < 0.05$).

Key words: bronchial asthma, genetics, polymorphism, matrix metalloproteinases, epidermal growth factor receptor.

For citation: Semernik O.E., Lebedenko A.A., Shkurat T.P., Mashkina E.V., Dreyzina T.K. The role of mutations in metalloproteinases and the epithelial growth factor receptor genes in the pathogenesis of children bronchial asthma. *Russian Pulmonology*. 2020; 30 (1): 17–22 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-1-17-22

Одной из актуальных проблем современной медицины в целом и детской пульмонологии в частности продолжает оставаться бронхиальная астма (БА). Распространенность ее в детской популяции составляет 5,6–12,1 %. Несмотря на достигнутые в настоящее время успехи в диагностике и лечении данного заболевания, число пациентов с данной патологией продолжает увеличиваться [1–3].

В основе патогенеза БА лежит хроническое аллергическое воспаление бронхов, которое затрагивает процессы не только нарушения микроциркуляции, активации перекисного окисления липидов, но и ремоделирования тканей [3, 4]. Нарушения целостности мембран клеток респираторного тракта, перестройка фосфолипидного слоя альвеолярных мембран, активация процессов неоваскулогенеза в периоде обострения заболевания способствуют персистенции патологического процесса и развитию респираторной дисфункции [2–4]. Наряду с клетками и цитокинами, компонентами данной патологической сети являются ферментные системы, которые запускают процессы реорганизации соединительной ткани, ремодуляции и репарации легочной паренхимы. Немаловажная роль при этом принадлежит матриксным металлопротеиназам (*Matrix metalloproteinases* – MMP), которые оказывают значительное влияние на компоненты внеклеточного матрикса [5–7]. MMP относятся к цинк-содержащим эндопептидазам, отличающимся своей субстратной специфичностью и профилем экспрессии. Продукция данных протеаз осуществляется преимущественно альвеолярными макрофагами и эпителиоцитами и регулируется не только различными факторами роста и цитокинами, но на генетическом уровне. Всего выделяются 26 видов данных протеаз. Большинство генов MMP расположены в виде кластера на длинном плече хромосомы 11 (*MMP1*, *MMP3*, *MMP7*, *MMP8*, *MMP10*, *MMP12*, *MMP13* и *MMP20*), остальные картированы на хромосомах 1, 8, 11, 14, 16, 20 и 22 [8]. К сожалению, работ, касающихся изучения особенностей наследования MMP у детей с БА, немного [9, 10].

Наравне с MMP значимую роль в процессах ремоделирования бронхов играют факторы роста [11–13].

Например, активация эпителиального фактора роста (*Epidermal Growth Factor* – EGF) приводит к значительным изменениям в бронхолегочной системе – повышению секреции слизи, активации фибробластов, нарушению контроля их пролиферации и в конечном итоге – формированию субэпителиального фиброза [12].

Исследование особенностей наследования рецепторов к данному фактору роста (*EGFR*) представляет большой научный и практический интерес, поэтому целью данной работы явилось исследование влияния мутаций генов *MMP* и *EGFR* на развитие БА, а также оценка роли межгенного взаимодействия у пациентов, страдающих БА.

Материалы и методы

Обследованы дети ($n = 40$), страдающие БА различной степени тяжести. Диагноз БА установлен в соответствии с Национальной программой «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики» (2017) [14]. Возраст манифестации заболевания составил 2–11 лет.

Критериями включения в данное исследование послужили наличие подтвержденного диагноза БА, отсутствие сопутствующей хронической патологии со стороны других органов и систем, возраст младше 18 лет, принадлежность к русской национальности.

Критериями исключения являлись наличие установленной ранее генетической патологии, близкородственных браков в семьях обследованных, хронических и острых заболеваний бронхолегочной системы (туберкулез, острый трахеобронхит, пневмония и др.), возраст пациентов старше 18 лет.

Контрольную ($n = 61$) группу составили дети I и IIa групп здоровья, сопоставимые по полу и возрасту, не имеющие клинических проявлений аллергических и генетических заболеваний как у реципиентов, так и у их родителей.

На базе педиатрического отделения клиники Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской

Федерации всем детям проведено комплексное клинико-лабораторное обследование. Генетическое исследование проводилось в лаборатории генетики человека и животных Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Южный федеральный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. Образцы ДНК у включенных в исследование детей были выделены из лейкоцитов периферической крови термокоагуляционным методом с помощью реагента «ДНК-экспресс-кровь» (Литех, Россия), а затем методом аллель-специфичной полимеразной цепной реакции с использованием наборов реагентов SNP-экспресс (Литех, Россия) проведено определение полиморфных вариантов 2073A>T гена EGFR, 320A>C гена MMP20, 837T>C гена MMP20, -8202A>G гена MMP9. Прежде чем приступить к анализу полученных результатов, все выборки пациентов, включенных в исследование, были проверены на соответствие равновесию Харди–Вайнберга.

Исследование проводилось с соблюдением всех этических норм согласно критериям Всемирной ассоциации медицинских редакторов (*The World Association of Medical Editors – WAME*) и одобрено Локальным этическим комитетом Ростовского государственного медицинского университета.

Статистическая обработка результатов проводилась с применением пакета программ *Microsoft Office Excel 2003* и *Statistica 12.0 for Windows*. Соответствие распределения частот генотипов равновесию Харди–Вайнберга (χ^2) определялось по стандартным формулам [15]. Достоверность различий в распределении частот аллелей и генотипов между группами больных и здоровых лиц оценивалось в соответствии с критерием χ^2 . Ассоциация определенных генотипов изученных генов с развитием БА выявлялась при сравнении выборки больных и здоровых индивидов по частоте одного признака с использованием критерия χ^2 . Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$. Сила ассоциаций оценивалась в значениях показателя отношения шансов (OR).

Таблица 1
Частота встречаемости генотипов и аллелей по исследуемым полиморфизмам среди больных бронхиальной астмой и пациентов контрольной группы
Table 1
Frequency of occurrence genotypes and alleles by studied polymorphisms among bronchial asthma patients and control group patients

Генотип, аллель	Больные БА	Группа контроля	χ^2	p	OR	
					значение	95%-ный ДИ
2073 A>T гена EGFR						
Аллель А	0,175	0,442	9,10	0,003	0,27	0,11–0,65
Аллель Т	0,825	0,558			3,73	1,53–9,10
Генотип А/А	0,050	0,150	12,04	0,002	0,30	0,04–2,52
Генотип А/Т	0,250	0,583			0,24	0,08–0,74
Генотип Т/Т	0,700	0,267			6,42	2,11–19,56
PXB (χ^2)	0,36	2,00				
320 A>C гена MMP20						
Аллель А	0,500	0,418	0,82	0,36	1,39	0,68–2,85
Аллель С	0,500	0,582			0,72	0,35–1,47
Генотип А/А	0,350	0,164	3,94	0,14	2,75	0,88–8,60
Генотип А/С	0,300	0,508			0,41	0,14–1,22
Генотип С/С	0,350	0,328			1,10	0,38–3,20
PXB (χ^2)	3,20	0,12				
ДИ 837T>C гена MMP20						
Аллель Т	0,625	0,525	1,23	0,27	1,51	0,73–3,14
Аллель С	0,375	0,475			0,66	0,32–1,38
Генотип Т/Т	0,450	0,246	3,40	0,18	2,51	0,87–7,22
Генотип Т/С	0,350	0,557			0,43	0,15–1,22
Генотип С/С	0,200	0,197			1,02	0,29–3,62
PXB (χ^2)	1,28	0,84				
-8202 A>G гена MMP9						
Аллель А	0,425	0,508	0,83	0,36	0,72	0,35–1,47
Аллель G	0,575	0,492			1,40	0,68–2,87
Генотип А/А	0,200	0,230	1,53	0,47	0,84	0,24–2,92
Генотип А/G	0,450	0,557			0,65	0,24–1,79
Генотип G/G	0,350	0,213			1,99	0,66–6,00
Равновесие Харди–Вайнберга (χ^2)	0,13	0,81				

Примечание: БА – бронхиальная астма; OR – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

Также проведен анализ межгенных взаимодействий с помощью алгоритма снижения размерности (*Multifactor Dimensionality Reduction* – MDR), в результате которого были получены данные, характеризующиеся коэффициентом перекрестной проверки CV (*cross-validation*) и степенью взаимодействия генов.

Результаты и обсуждение

При исследовании полиморфизмов генов матричных металлопротеиназ у обследованных пациентов не выявлено статистически значимых различий по частоте встречаемости как аллелей, так и генотипов по всем исследуемым полиморфизмам (табл. 1).

Установлено, что среди больных БА одинаково часто встречаются гомозиготы по 320A и 320C аллелям гена *MMP20*, тогда как 32,8 % лиц контрольной группы являются обладателями С-аллеля, а 16,4 % – А-аллеля, при этом наиболее часто (50,8 %) встречаются гетерозиготы А/С. В то время как в 1-й группе частота гетерозигот (0,30) примерно соответствует гомозиготам по А- и С-аллелям (0,35).

По данным анализа частоты встречаемости аллелей по полиморфизму 837T>C гена *MMP20* установлено, что гомозиготный вариант генотипа Т/Т в группе пациентов, страдающих БА, встречается в 1,8 раз чаще (45 %), чем среди здоровых (24,6 %), тогда как в распределении частоты гетерозиготного генотипа Т/С выявлена обратная закономерность. Носители С/С-генотипа встречаются в исследуемых группах примерно одинаково часто (20 и 19,7 % соответственно).

При сравнении частот генотипов по полиморфизму -820A>G гена *MMP9* в группе детей, страдающих БА, с группой здоровых детей статистически значимых различий не выявлено ($p = 0,47$). Однако среди здоровых число гетерозигот (55,7 %) было несколько выше, чем среди детей, страдающих БА. Также следует отметить, что среди больных частота встречаемости гомозигот по G-аллели в 1,64 раза больше, чем в группе контроля.

По результатам анализа генетического исследования показано наличие статистически значимых отличий по частоте встречаемости аллелей и генотипов по полиморфизму 2073A>T гена *EGFR* среди больных БА и детей контрольной группы ($p < 0,05$) (см. табл. 1).

Зарегистрирована значимо повышенная частота аллеля 2073T гена *EGFR* в группе больных БА (82,5 %) по сравнению с группой относительно здоровых детей (55,8 %) ($p = 0,003$). При этом в группе контроля преобладают гетерозиготы по исследуемому полиморфизму (58,3 %), тогда как среди детей, страдающих БА, – лица с генотипом ТТ (70 %). По полученным нами данным у гомозигот по Т-аллели риск развития БА повышен более чем в 6 раз (OR – 6,42).

Принимая во внимание тот факт, что в развитии такого сложного заболевания, как БА, большую роль играют не столько отдельные аллели генов, сколько их сочетание, или «генетические ансамбли», проведен анализ межгенных взаимодействий исследуемых полиморфизмов генов *EGFR*, *MMP9* и *MMP20* у пациентов, страдающих БА.

В результате проведенной работы установлены 2 статистически значимые модели (табл. 2):

- 1-я – двухлокусная модель *EGFR* (2073A>T) / *MMP20* (320A>C) с воспроизводимостью 7 / 10 и точностью предсказания 75,29 % ($p < 0,0001$);
- 2-я – трехлокусная модель *MMP20* (320A>C) / *EGFR* (2073A>T) / *MMP9* (8202A>G) с воспроизводимостью 9 / 10 и точностью предсказания 81,84 % ($p < 0,0001$).

По данным, представленным в табл. 2, все модели характеризуются высокой воспроизводимостью, следовательно, они являются значимыми моделями межгенного взаимодействия.

С помощью программы MDR также построена дендрограмма кластерной структуры взаимодействия исследованных полиморфизмов генов у детей, страдающих БА (см. рисунок). Данная модель отражает силу взаимодействия между анализируемыми в рамках данной работы полиморфными локусами.

Установлено, что в отношении полиморфизмов генов *EGFR* и *MMP9* наблюдается ярковыраженный синергичный эффект, причем необходимо отметить, что суммарный патогенетический эффект данных локусов превосходит их вклад в развитие БА, в отличие от отдельного влияния каждого полиморфного варианта.

Процессы ремоделирования тканей бронхолегочной системы играют значимую роль в патогенезе БА. При этом повреждение экстрацеллюлярного легочного каркаса возникает при активном воздействии

Таблица 2

Модели межгенных взаимодействий, рассчитанные с помощью программы *Multifactor Dimensionality Reduction*

Table 2

Intergenic interaction models calculated with Multifactor Dimensionality Reduction software

Тестируемая сбалансированная точность	p (χ^2)	Se	Sp	Pre
<i>EGFR</i> (2073A>T) / <i>MMP20</i> (320A>C)				
0,6533	$p < 0,0001$ (15,47)	0,85	0,6557	75,29
<i>MMP20</i> (320A>C) / <i>EGFR</i> (2073A>T) / <i>MMP9</i> (8202 A>G)				
65,29	$p < 0,0001$ (26,19)	0,85	0,7869	81,84

Примечание: *singtest* (p) – тест на значимость, χ^2 – критерий значимости различий популяций по распределению частот генотипов; Se – чувствительность; Sp – специфичность; Pre (*precision*) – точность модели.

Note: *singtest* (p) – significance test; χ^2 – significance criterion of population differences in frequency array of genotypes.



Рисунок. Дендрограмма кластерной структуры взаимодействия исследованных полиморфизмов генов у детей, страдающих бронхиальной астмой

Примечание: короткие линии указывают на сильное взаимодействие генных локусов, длинные — на слабую связь.

Figure. Dendrogram of cluster structure of studied gene polymorphisms interaction in children suffering from bronchial asthma

Note: short lines indicate a strong interaction of gene loci, long lines indicate a weak connection.

металлопротеиназ. Так, в работах зарубежных коллег показано, что при БА отмечается повышение активности ММП как в сыворотке крови, так и в слюне. Доказано, что они не только активируют процессы ремоделирования бронхов, но и могут ускорить процессы снижения функции легких у этих пациентов [9]. При этом установлено, что ММП также регулируют действие многих ростовых факторов, в т. ч. EGF, который не только является сильным митогеном для различных клеток, но и активирует пролиферацию фибробластов [10].

В данной работе исследованы полиморфизмы 320A>C гена *MMP20*, 837T>C гена *MMP20*, -8202A>G гена *MMP9*. По данным анализа показано, что частоты аллелей и генотипов не имеют достоверно значимых отличий в группе контроля и среди больных БА по всем исследуемым полиморфизмам. Однако при этом установлено, что у гомозигот по T-аллели полиморфизма 2073A>T гена *EGFR* значительно повышен риск развития БА. Показано также, что полиморфные варианты генов *EGFR* и *MMP9* значительно усиливают действие друг друга, что подтверждает их синергический эффект. Данный факт подтвержден результатами исследования [5]. Установлено, что *MMP9* не только принимает активное участие в процессах воспаления, ремоделирования тканей и репарации, но и мобилизует матрикс-связанные факторы роста, в т. ч. *EGFR*, приводя к усилению процессинга цитокинов, следовательно, при взаимодействии данных полиморфизмов генов повышается суммарный риск развития БА у детей.

Заключение

По результатам проведенных исследований показано, что риск развития БА значительно повышен у гомозигот по T-аллели полиморфного варианта 2073A>T гена *EGFR*. При этом частота встречаемости генотипов и аллелей данного полиморфизма статистически значимо отличается от таковой у лиц из группы контроля ($p < 0,05$). По данным анализа межгенного взаимодействия установлено, что полиморфизмы -8202A>G гена *MMP9* и 2073A>T гена *EGFR* оказывают синергичное влияние друг на друга, повышая риск развития БА у детей.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований в рамках научного проекта № 18-37-20045/18.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

The study was carried out with the financial support of the Russian Foundation for Basic Research under scientific project No.18-37-20045/18.

Литература

1. Чучалин А.Г., ред. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Пересмотр 2006. Пер. с англ. М.: Атмосфера; 2007.
2. Хайтов Р.М., Ильина Н.И., ред. Аллергология и иммунология: национальное руководство. Крат. изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012 (in Russian).
3. Рывкин А.И., Глазова Т.Г., Побединская Н.С. и др. Патогенетические механизмы ремоделирования бронхов при бронхиальной астме у детей. *Медицинский альманах*. 2017; 2 (47): 56–60.
4. Burgess J.K., Mauad T., Tjin G. et al. The extracellular matrix – the under-recognized element in lung disease? *J. Pathol.* 2016; 240 (4): 397–409. DOI: 10.1002/path.4808.
5. Ярмолинская М.И., Молотков А.С., Денисова В.М. Матриксные металлопротеиназы и ингибиторы: классификация, механизм действия. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2012; 61 (1): 113–125.
6. Маркелова Е.В., Здор В.В., Романчук А.Л., Бирко О.Н. Матриксные металлопротеиназы: их взаимосвязь с системой цитокинов, диагностический и прогностический потенциал. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2016; 2: 11–22.
7. Wight T.N., Frevert C.W., Debley J.S. et al. Interplay of extracellular matrix and leukocytes in lung inflammation. *Cell. Immunol.* 2017; 312: 1–14. DOI: 10.1016/j.cellimm.2016.12.003.
8. Корягина Г.Ф., Целуосова О.С., Ахмадишина Л.З. и др. Ассоциация полиморфных локусов генов *MMP3*, *MMP9*, *ADAM33* и *TIMP3* с развитием и прогрессированием хронической обструктивной болезни легких. *Молекулярная биология*. 2012; 46 (3): 487–499.
9. Ko F.W., Diba C., Roth M. et al. A comparison of airway and serum matrix metalloproteinase-9 activity among normal subjects, asthmatic patients, and patients with asthmatic mucus hypersecretion. *Chest*. 2005; 127 (6): 1919–1927. DOI: 10.1378/chest.127.6.1919.
10. Потеряева О.Н. Матриксные металлопротеиназы: строение, регуляция, роль в развитии патологических состояний (обзор литературы). *Медицина и образование в Сибири*. 2010; 5: 1–10.
11. Лебеденко А.А., Шкурят Т.П., Машкина Е.В. и др. Анализ ассоциации полиморфных вариантов генов факторов роста с риском развития бронхиальной астмы у детей. *Пульмонология*. 2018; 28 (1): 7–12. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-1-7-12.
12. Boonstra J., Rijken P., Humbel B. et al. The epidermal growth factor. *Cell. Biol. Int.* 1995; 19 (5): 413–430. DOI: 10.1006/cbir.1995.1086.
13. Shkurat T.P., Lebedenko A.A., Mashkina E.V. et al. Vascular endothelial growth factor: genetic aspects in children with asthma in the Rostov region. *Online J. Health Allied Sci.* 2016, 15 (4): 7. Available at: <http://www.ojhas.org/issue60/2016-4-7.html>
14. Чучалин А.Г., ред. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профи-

лактика». 5-е изд., перераб. и доп. М.: Оригинал-макет; 2017.

15. Rodriguez S., Gaunt T.R., Day I.N. Hardy-Weinberg equilibrium testing of biological ascertainment for Mendelian randomization studies. *Am. J. Epidemiol.* 2009; 169 (4): 505–514. DOI 10.1093/aje/kwn359.

Поступила 10.12.18

References

1. Chuchalin A.G., ed. [Global Strategy on Diagnosis, Treatment and Prevention of Bronchial Asthma]. Update 2006. Translated from English. Moscow: Atmosfera; 2007 (in Russian).
2. Khaitov R.M., Il'ina N.I., ed. [Allergology and Immunology: National Handbook]. Brief guidelines. Moscow: GEOTAR-Media; 2012 (in Russian).
3. Ryvkin A.I., Glazova T.G., Pobedinskaya N.S. et al. [Pathogenetic mechanisms of remodelling bronchi in the case of bronchial asthma of children]. *Meditsinskiy al'manakh.* 2017; 2 (47): 56–60 (in Russian).
4. Burgess J.K., Mauad T., Tjin G. et al. The extracellular matrix – the under-recognized element in lung disease? *J. Pathol.* 2016; 240 (4): 397–409. DOI: 10.1002/path.4808.
5. Yarmolinskaya M.I., Molotkov A.S., Denisova V.M. [Matrix metalloproteinases and inhibitors: classification, mechanism of action]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney.* 2012; 61 (1): 113–125 (in Russian).
6. Markelova E.V., Zdor V.V., Romanchuk A.L., Birko O.N. [Matrix metalloproteinases: on their relationship with cytokine system, diagnostic and prognostic potential]. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya.* 2016; 2: 11–22 (in Russian).
7. Wight T.N., Frevert C.W., Debley J.S. et al. Interplay of extracellular matrix and leukocytes in lung inflammation. *Cell. Immunol.* 2017; 312: 1–14. DOI: 10.1016/j.cellimm.2016.12.003.
8. Korytina G.F., Tselousova O.S., Akhmadishina L.Z. et al. [Association of MMP3, MMP9, ADAM33, and TIMP3 polymorphisms with chronic obstructive pulmonary disease and its progression]. *Molekulyarnaya biologiya.* 2012; 46 (3): 487–499 (in Russian).
9. Ko F.W., Diba C., Roth M. et al. A comparison of airway and serum matrix metalloproteinase-9 activity among normal subjects, asthmatic patients, and patients with asthmatic mucus hypersecretion. *Chest.* 2005; 127 (6): 1919–1927. DOI: 10.1378/chest.127.6.1919.
10. Poteryaeva O.N. [Matrix metalloproteinases: structure, regulation, role in pathological states development (literature review)]. *Meditsina i obrazovanie v Sibiri.* 2010; 5: 1–10 (in Russian).
11. Lebedenko A.A., Shkurat T.P., Mashkina E.V. et al. [An analysis of association between growth factor gene polymorphisms and a risk of bronchial asthma in children]. *Pul'monologiya.* 2018; 28 (1): 7–12. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-1-7-12 (in Russian).
12. Boonstra J., Rijken P., Humbel B. et al. The epidermal growth factor. *Cell. Biol. Int.* 1995; 19 (5): 413–430. DOI: 10.1006/cbir.1995.1086.
13. Shkurat T.P., Lebedenko A.A., Mashkina E.V. et al. Vascular endothelial growth factor: genetic aspects in children with asthma in the Rostov region. *Online J. Health Allied Sci.* 2016, 15 (4): 7. Available at: <http://www.ojhas.org/issue60/2016-4-7.html>
14. Chuchalin A.G., ed. [Bronchial Asthma in Children. Therapeutic and Preventive Strategy. A National Program]. 5th Ed. Moscow: Original-maket; 2017 (in Russian).
15. Rodriguez S., Gaunt T.R., Day I.N. Hardy-Weinberg equilibrium testing of biological ascertainment for Mendelian randomization studies. *Am. J. Epidemiol.* 2009; 169 (4): 505–514. DOI 10.1093/aje/kwn359.

Received: December 10, 2018