

REFERENCES

1. Kapustnik VA, Kostyuk IF, Bondatenko GO et al., Kapustnik VA, Kostyuk IF (editors) [Occupational diseases]. 5th edition. Kyiv, Medicine. 2017;536. Ukrainian.
2. Stovban MP. [Independent students work in studying the course of occupational diseases as a measure of activation and intensifying of knowledge]. *Arkhiv klinichnoi medytsyny*. 2013;1:118-20.
3. Curti S, Sauni R, Spreeuwerts D. Interventions to increase the reporting of occupational diseases by physicians: a Cochrane systematic review *Occup Environ Med*. 2016;73(5):353-4.
4. Rabinowitz PM, Natterson-Horowitz BJ, Kahn LH. [et al.] Incorporating one health into medical education. *BMC Med Educ*. 2017;17(1):45.
5. Lawson C, Pati S, Green J. Development of an international comorbidity education framework. *Nurse Educ Today*. 2017;55:82-89.
6. Sauni R, Leino T. Effectiveness of health examinations by occupational health services. *Duodecim*. 2016;132(2):152-8.
7. Taras J, Everett T. Rapid cycle deliberate practice in medical education - a systematic review. 2017;9(4):1180.
8. Weinstein L. A SPECIAL programme to revitalise the senior physician while improving the clinical education and mentoring of medical students and residents. *BJOG*. 2017;124(7):1027.



УДК 616.24-007.272-036.1-057:575.113:548.33:622.33(477)

*А.В. Басанець**,
*Л.В. Долінчук***

**РОЛЬ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА $\alpha 2M$
У РОЗВИТКУ ХРОНІЧНОГО
ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ
ЛЕГЕНЬ ПРОФЕСІЙНОЇ ЕТІОЛОГІЇ
В ШАХТАРІВ ВУГІЛЬНИХ ШАХТ УКРАЇНИ**

*ДУ «Інститут медицини праці Національної академії медичних наук України»**

вул. Саксаганського, 75, Київ, 01033, Україна

*Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця***

бул. Тараса Шевченка, 13, Київ, 01601, Україна

*SI «Institute for occupational health of the National academy of the medical sciences of Ukraine»**

Saksahanskooho str., 75, Kyiv, 01033, Ukraine

*National Medical University named A.A. Bogomolets***

Tarasa Shevchenka bvd, 13, Kyiv, 01033, Ukraine

Ключові слова: *хронічне обструктивне захворювання легень, альфа-2-макроглобулін, генетична схильність*
Key words: *chronic obstructive pulmonary disease, alpha-2-macroglobulin, genetic predisposition*

Реферат. Роль полиморфизма гена $\alpha 2m$ в развитии хронической обструктивной болезни легких профессиональной этиологии у шахтеров угольных шахт Украины. Басанец А.В., Долінчук Л.В. Хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) относится к группе мультифакторных (МФЗ), развитие которых обусловлено взаимодействием наследственной предрасположенности и факторов внешней среды, в том числе производственной. Среди генов, связанных с возможной предрасположенностью к ХОЗЛ, рассматривается ген $\alpha 2$ макроглобулина ($\alpha 2M$), экспрессия которого влияет на активность системы “протеолиз-антипротеолиз”. Материалы и методы. Основную группу исследования составили 72 шахтера подземных угольных шахт с диагнозом ХОЗЛ профессиональной этиологии (возраст $53,7 \pm 5,8$ года, средний стаж работы в подземных условиях $21,8 \pm 4,8$ года). В контрольную группу вошли 79 шахтеров (средний возраст $48,2 \pm 5,6$ года,

стаж 20,2±4,5 года) без патології бронхолегочної системи. Для визначення поліморфізму гена $\alpha 2M$ використовували метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛЦР) з наступним аналізом довжин рестрикційних фрагментів. Результати. По даним молекулярно-генетичного дослідження встановлено, що найбільш часто шахтери основної та контрольної груп були носителями генотипів $\alpha 2M^*Ile/Ile$ (38,9% та 39,2% відповідно) та $\alpha 2M^*Ile/Val$ (51,4% та 54,4% відповідно). Гомозиготами $\alpha 2M^*Val/Val$ були відповідно 9,7% шахтерів, хворих ХОЗЛ, та 6,3% здорових осіб. Встановлено, що у носіїв патологічного $\alpha 2M^*Val$ алелі відзначається тенденція до ризику розвитку ХОЗЛ порівняно з контролем (OR=1,09; 95% CI: 0,66-1,8), як і у носіїв патологічного генотипу $\alpha 2M^*Val/Val$ (OR=1,59; 95% CI: 0,43-6,13). Методом співвідношення шансів встановлено асоціацію між генотипами $\alpha 2M^*Ile/Ile$ та $\alpha 2M^*Ile/Val$ та відносно низьким ризиком розвитку ХОЗЛ у носіїв даних генотипів (OR=0,99; 95% CI: 0,49-2,00; OR=0,89; 95% CI: 0,44-1,77;). Однак методом χ^2 статистично достовірних відмінностей у частоті генотипів гена $\alpha 2M$ між досліджуваними основною та контрольною групами не виявлено. Висновки. Виходячи з результатів дослідження, слід зробити висновок, що інгібітор ендопротеїнази $\alpha 2M$ має незначительний вплив на ризик розвитку ХОЗЛ в когорті шахтерів України.

Abstract. Role of $\alpha 2M$ gene polymorphism in development of chronic occupational COPD in Ukrainian coal miners. Basanets A.V., Dolynchuk L.V. COPD is a multi-factorial disease (MFD), where hereditary predisposition and environmental factors (including work conditions) play an important role. Gene $\alpha 2M$ affects the proteolysis/anti-proteolysis system and may be important for hereditary predisposition to COPD. Materials and methods. The ratio between the polymorphic alleles of the genes encoding $\alpha 2M$ were investigated in 72 underground coal miners with COPD (mean age 53,7±5,8 years, mean work experience 21,8±4,8 years), and in 79 healthy miners (mean age 48,2±5,6 years, mean work experience 20,2±4,5 years). Allele variants of $\alpha 2M$ gene were revealed using PCR with restriction fragment-length polymorphism detection. Results. The frequency of genotypes $\alpha 2M^*Ile/Ile$ distribution in COPD patients and in control groups was 38,2% and 49,2%; $\alpha 2M^*Ile/Val$ - 51,4% and 54,4%; and $\alpha 2M^*Val/Val$ - 9,7% and 6,3% respectively. The tendency to the COPD risk development was revealed in pathologic gene $\alpha 2M^*Val$ carriers in comparison to the control (OR=1,09; 95% CI: 0,66-1,8), as well as in pathologic genotype $\alpha 2M^*Val/Val$ carriers (OR=1,59; 95% CI: 0,43-6,13). The association between genotypes $\alpha 2M^*Ile/Ile$ and $\alpha 2M^*Ile/Val$ and relatively low risk of COPD in miners was revealed by odds ratio method (OR=0,99; 95% CI: 0,49-2,00; OR=0,89; 95% CI: 0,44-1,77;). No statistically reliable differences were obtained by χ^2 method for $\alpha 2M$ gene polymorphisms between miners with COPD and control ones. Conclusion. The results of this study suggest that $\alpha 2M$ gene polymorphism is not strongly associated with COPD in cohort of Ukrainian coal miners.

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, розповсюдженість ХОЗЛ становить у чоловіків 10,6 на 1000 осіб, у жінок – 8,2. Це захворювання у структурі причин смертності населення посідає 4 місце у світі з прогнозованим зростанням розповсюдженості та смертності в найближчі десятиліття. У країнах Європи щорічно від ХОЗЛ помирає 200–300 тис. осіб. До факторів, що сприяють розвитку захворювання, відносять куріння тютюну, часті інфекції респіраторного тракту, соціальний статус пацієнта, гендерні особливості, вік, наявність бронхіальної астми в анамнезі, а також вплив виробничих чинників.

Вперше в редакції GOLD 2016 року абсолютно чітко було представлено позицію про можливість розвитку ХОЗЛ професійної етіології. В останній редакції документа 2017 року наголошується, що вплив органічного і неорганічного пилу, хімічних речовин і газів у попередні роки був явно недооцінений з точки зору ризику розвитку захворювання. Національним Інститутом Професійної Безпеки та Здоров'я (NIOSH) в США було проведено ряд епідеміологічних і клінічних досліджень та доведено можливість розвитку ХОЗЛ у шахтарів вугільних шахт від впливу вугільно-породного пилу [8].

ХОЗЛ являє собою мультифакторне захворювання, розвиток якого визначається складною взаємодією багатьох генетичних локусів одне з одним та з факторами навколишнього середовища. Протягом останніх років при вивченні патогенезу ХОЗЛ поряд з дією екзогенних факторів все більша роль відводиться визначенню ролі спадкової схильності [4, 11]. Виявлення механізмів спадкової схильності до професійних та професійно зумовлених захворювань відкриває нові шляхи до первинної профілактики цієї патології.

При аналізі даних наукової літератури було виявлено понад 20 генів, що асоціюють з розвитком ХОЗЛ [3]. 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 металопротеїнази (MMP), тканинні інгібітори матриксних металопротеїназ (TIMMP), α -2 макроглобулін ($\alpha 2M$) та ін.).

2. Гени медіаторів запалення білкової природи: прозапальних цитокінів (фактор некрозу пухлин альфа ($TNF\alpha$), рецептор інтерлейкіну 8 ($ILR8$) та ін.) і реактивних агентів, які

синтезуються альвеолярними макрофагами й епітеліальними клітинами.

3. Гени, експресія яких впливає на активність метаболізму ксенобіотиків (глутатіон S-трансфераза типу T1 (*GSTT1*) та M1 (*GSTM1*), мікросомальна епоксид гідролаза (*EPHX1*) тощо).

4. Інші гени, які неможливо однозначно віднести ні до однієї з вказаних груп.

За даними літератури відомо, що α -2-макроглобулін (α 2M) – це протеаза плазми крові з молекулярною масою 772 кДа, яка включає чотири майже однакові домени, з'єднані дисульфідними зв'язками, в яких цинк є каталітичним центром. Цей білок синтезується в основному гепатоцитами й макрофагами. Функція α 2M полягає в інгібуванні ендопротеїназ, у тому числі й MMPs. Механізм пригнічення є унікальним, α 2M розщеплюється протеазами в специфічній ділянці, яка називається «регіон приманка», а потім піддається конформаційним змінам, які активують тіоефірні зв'язки, що забезпечують сайти ковалентного приєднання протеаз, створюючи таким чином пастку [1, 2].

α 2M видаляє з кровотоку надлишок MMP, формуючи α -2-макроглобулін-MMP комплекс. Елімінація відбувається інтерналізацією цих комплексів у клітинах (ендосомах) за допомогою спеціальних α 2M рецепторів, так званих ліпопротеїнів низької щільності рецептор-зв'язаних білків (LRP – lipoprotein receptor-related protein), що знаходяться на поверхні клітин [9].

Таким чином, α 2M можна розглядати як основний інгібітор MMP, незважаючи на деякі TIMMP, що також присутні в плазмі крові.

Відомо, що ген, який кодує синтез α 2M, знаходиться на хромосомі в позиції 12p13.3-12.3 [7]. За допомогою прямого секвенування 24 екзону гена α 2M було знайдено поліморфізм (*SNP*, *rs669*), що замінює ізолейцин (A алель) у позиції 1000 на валін (G алель) [6]. Частота мінорної алелі в європейців становить 0,25-0,34, в афроамериканців – 0,32-0,34, в азіатів – 0,03-0,41.

З літературних даних відомо, що інсерційно-делеційний (I/D, *rs121912684*) поліморфізм 5' сплайсинг сайту у 18 екзоні гена α 2M може порушувати притягування та захоплення протеаз α -2 макроглобуліном [10].

Дослідження поліморфних варіантів гена α 2M (*Cys972Gln* (*rs1800433*) та *Val1000Ile* (*rs669*)), проведені на 30-х пацієнтах, хворих на ХОЗЛ, та 30-х здорових особах контролю, не показали асоціації з розвитком захворювання [5].

Для встановлення взаємозв'язку поліморфізму гена α 2M з розвитком ХОЗЛ необхідно

проведення досліджень з більшою репрезентативною вибіркою.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

В умовах стаціонару клініки професійних захворювань ДУ «Інститут медицини праці НАМН» проведено обстеження 151 шахтаря підземних професій вугільних шахт України. У дослідження увійшли респонденти чоловічої статі зі стажем роботи в підземних умовах не менше 10 років в умовах впливу факторів виробничого середовища (пилу фіброгенної дії, нагріваючого мікроклімату тощо). Дослідну групу склали гірники з діагнозом ХОЗЛ професійної етіології – 72 особи, віком $53,7 \pm 5,8$ року, середній стаж роботи в підземних умовах $21,8 \pm 4,8$ року; до контрольної групи увійшли 79 шахтарів, середній вік $48,2 \pm 5,6$ року, підземний стаж $20,2 \pm 4,5$ року.

ДНК для молекулярно-генетичних досліджень виділяли з лейкоцитів периферичної крові стандартним методом за допомогою комерційної тест-системи «ДНК-сорб-В» («АмпліСенс», Росія).

Для визначення поліморфізму *He1000Val* (*rs669*) за геном α 2M використовували метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з наступним аналізом довжин рестрикційних фрагментів. Послідовність нуклеотидів у специфічних праймерах для цього фрагмента гена α 2M була такою: прямий (sense) – 5'-GGAGACATATTAGGCTCTGC-3' і зворотний (antisense) – 5'-CTGAAACCTACTGGAAATCC-3'. ПЛР проводилась з використанням реагентів фірми Fermentas (Литва). Для ампліфікації брали 50-100 нг ДНК і додавали до суміші, що містила 2,5 мкл 10-кратного Tag-буфера з $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$, 2,5 мкл 25×10^{-3} моль/л розчину MgCl_2 , 2,5 мкл 2×10^{-3} моль/л суміші чотирьох нуклеотидтрифосфатів, по 40 пмоль/л прямого та зворотного праймерів і 1 МО Taq ДНК-полімерази, об'єм довели до 25 мкл деіонізованою водою. ПЛР проводили в багатоканальному ампліфікаторі «Parker Elmer 2700» (США). Ампліфікація гена α -2M складалася з 38 циклів: денатурація - 94°C (1 хв), гібридизація праймерів – 59°C (45 сек) та елонгація – 72°C (1 хв).

Після цього 6 мкл продукту ампліфікації інкубували при 37°C протягом 18 годин з 1 МО рестриктази *MboI* ("Fermentas", Литва). Ампліфікати фрагмента 24-го екзону гена α 2M після рестрикції розділяли в 1,5% агарозному гелі, що містив бромистий етидій. Рестрикції піддавався *Ile* алель, розділяючись під час електрофорезу на 2 фрагменти масою 143 та 99 пар нуклеотидів, а

фрагмент з 242 пар нуклеотидів свідчив про алельний варіант *Val*. Візуалізація ДНК після горизонтального електрофорезу (180 V протягом 20 хв) проводилася за допомогою транслюмінатора (“Біоком”, Росія) та відеосистеми ViTran (Росія) (рис. 1).

При статистичному аналізі отриманих результатів використовували стандартний метод хи-

квадрата (χ^2) та відношення шансів (OR). Відповідність розподілу генотипів оцінювали згідно із законом Харді-Вайнберга. Визначення достовірності відмінностей у розподілі генотипів проводили за допомогою статистичної програми Statistica 8.0. (ліцензійний номер ST4345703149).

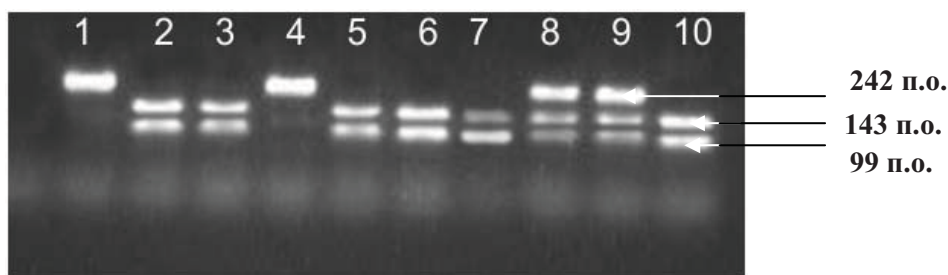


Рис. 1. Результати електрофорезу продуктів ПЛР фрагмента 24-го екзону гену $\alpha 2M$ після рестрикції з використанням фермента *MboI*: смужки 2, 3, 5, 6, 7, 10 відповідають $\alpha 2M^*Ile/Ile$ генотипу; 8, 9 – $\alpha 2M^*Ile/Val$ генотипу; 1, 4 – $\alpha 2M^*Val/Val$ генотипу

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У цьому дослідженні було проведено аналіз розповсюдженості алельних поліморфізмів гену $\alpha 2M$ за поліморфізмом *Ile1000Val*, у результаті якого встановлено частоти розподілу алелів $\alpha 2M^*Ile$ та $\alpha 2M^*Val$. У шахтарів дослідної групи частота $\alpha 2M^*Ile$ становила 93 (64,6%), мінорного алелю $\alpha 2M^*Val$ – 51 (35,4%) випадках. У контрольній групі алель $\alpha 2M^*Ile$ виявлений у 105 (66,5%), а $\alpha 2M^*Val$ – у 53 (33,5%) випадках (табл. 1). Різниця частот алелів гену $\alpha 2M$ між

обстеженими дослідної і контрольної груп не характеризувалась статистичною достовірністю.

При статистичній обробці отриманих даних було визначено значення відношення шансів (OR) мінорного $\alpha 2M^*Val$ для шахтарів дослідної групи відносно контролю (OR=1,09; 95% CI (довірчий інтервал): 0,66-1,8), що вказує на потенційний зв'язок зазначеного алелю з ризиком розвитку ХОЗЛ.

Таблиця 1

Розповсюдженість (%) алелів *Ile* і *Val* поліморфізму *Ile1000Val* 24-го екзону гену $\alpha 2M$ у популяції шахтарів

Групи обстежених	<i>Ile</i>	<i>Val</i>
Дослідна (n=144)	64,6 (n=93)*	35,4 (n=51)*
Контроль (n=158)	66,5 (n=105)	33,5 (n=53)
OR, 95% ДІ	0,92; 0,56-1,52	1,09; 0,66-1,80

Примітка: *статистична вірогідність у розподілі алелей порівняно з контрольною групою, p=0,7

Порівняльний аналіз розповсюдженості генотипів поліморфізму гену $\alpha 2M$ серед шахтарів, хворих на ХОЗЛ, та осіб контрольної групи представлено на рис. 2. У дослідженні встановлено, що найбільш часто шахтарі основної та

контрольної груп були носіями генотипів $\alpha 2M^*Ile/Ile$ (38,9% та 39,2% відповідно) та $\alpha 2M^*Ile/Val$ (51,4% та 54,4% відповідно). Гомозиготами $\alpha 2M^*Val/Val$ були відповідно 9,7% шахтарів, хворих на ХОЗЛ, та 6,3% здорових осіб.

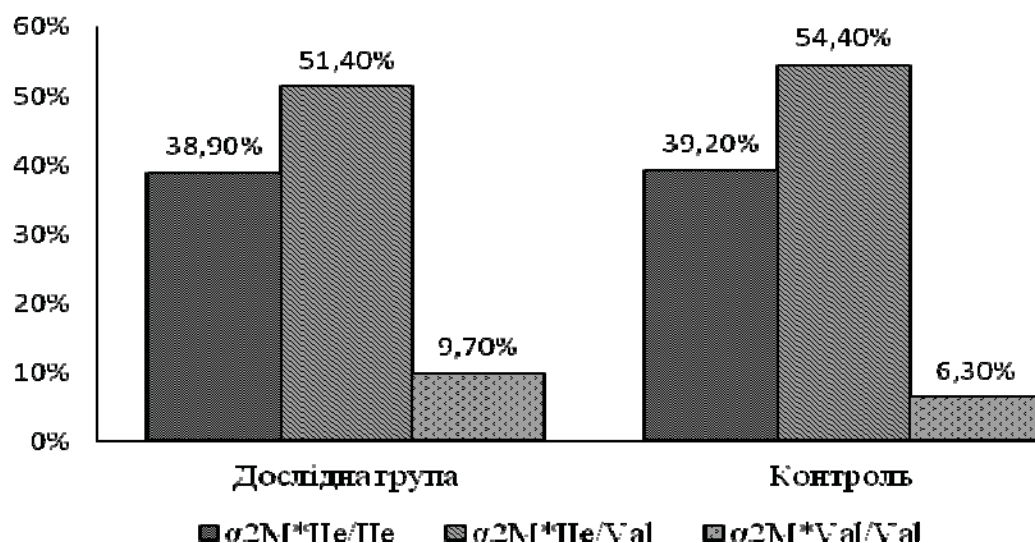


Рис. 2. Розподіл частот генотипів гена $\alpha 2M$ у популяції шахтарів

Слід відзначити, що отримані значення частот генотипів за геном $\alpha 2M$ (табл. 2) були близькими до популяційних частот європеоїдів, що за даними літератури становлять: гомозиготи – $\alpha 2M^*Ile/Ile$ 41,7 %; гетерозиготи – $\alpha 2M^*Ile/Val$ 48,3%, гомозиготи – $\alpha 2M^*Val/Val$ 10% [7].

Відповідність розподілу генотипів до закону Харді-Вайнберга в контрольній групі була пере-

вірена за допомогою тесту хі-квадрат із 1 ступенем свободи, з використанням корекції Йетса. Розподіл генотипів у контрольній групі відповідає закону Харді-Вайнберга ($p > 0.05$).

Однак при аналізі результатів дослідження за допомогою методу χ^2 не вдалося знайти статистично значущі відмінності в розподілі генотипів у групі хворих на ХОЗЛ та в контролі ($p > 0,05$).

Таблиця 2

Розповсюдженість генотипів (%) поліморфізму $Ile1000Val$ 24-го екзону гена $\alpha 2M$ у популяції шахтарів

Групи обстежених	<i>Ile/Ile</i>	<i>Ile/Val</i>	<i>Val/Val</i>	p^{**}, χ^2
Дослідна (n=72)	38,9 (n=28)	51,4 (n=37)	9,7 (n=7)	P=0,7
Контрольна (n=79)	39,3 (n=31)	54,4 (n=43)	6,3 (n=5)	
p^*, χ^2	P=0,9	P=0,7	P=0,4	
OR, 95% ДІ	0,99; 0,49-2,00	0,89; 0,44-1,77	1,59; 0,43-6,13	

Примітки: * статистична вірогідність у розподілі окремих генотипів порівняно з контрольною групою; ** статистична вірогідність у розподілі генотипів порівняно з контрольною групою.

ВИСНОВКИ

1. У результаті проведеного дослідження встановлено, що в носіїв патологічної $\alpha 2M^*Val$ алелю спостерігається тенденція до ризику розвитку ХОЗЛ порівняно з контролем (OR=1,09; 95% CI: 0,66-1,8). Така тенденція відзначається і в носіїв патологічного генотипу $\alpha 2M^*Val/Val$ (ВШ=1,59; 95% ДІ: 0,43-6,13).

2. При проведенні аналізу за допомогою методу відношення шансів встановлено асоціацію між генотипами $\alpha 2M^*Ile/Ile$ і $\alpha 2M^*Ile/Val$ та відносно низьким ризиком розвитку ХОЗЛ у носіїв зазначених генотипів (ВШ=0,99; 95%ДІ: 0,49-2,00; ВШ=0,89; 95%ДІ: 0,44-1,77;). Таким

чином, носійство цих генотипів можна вважати маркером низького ризику до розвитку ХОЗЛ.

3. Розподіл генотипів у контрольній групі відповідає закону Харді-Вайнберга ($p > 0,05$). Однак за допомогою методу χ^2 статистично достовірної різниці в частоті генотипів гена $\alpha 2M$ між обстеженими дослідної та контрольної груп не виявлено. Можна зробити припущення, що цей інгібітор має незначний функціональний вплив на протеолітичні процеси в легенях.

4. В епоху біомаркерів визначення спадкової схильності до професійних та професійно зумовлених захворювань надає можливість форму-

вання сучасних програм первинної профілактики патології шляхом інформування кандидата в професію з небезпечними умовами праці про наявність високого ступеня ризику розвитку в нього в майбутньому певної хвороби. Попередження розвитку професійного захворювання зазвичай потребує значно менших фінансових витрат, ніж його лікування, забезпечення компенсацій у зв'язку із втратою працездатності чи інвалідністю. Профілактичне спрямування медицини праці та, зокрема, професійної патології має стати пріоритетним напрямком сучасної охорони здоров'я.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. RA α -1-antitrypsin variants and the proteinase/antiproteinase imbalance in chronic obstructive pulmonary disease / N.J. Sinden, M.J. Baker, D.J. Smith, J.U. Kreft [et al.] // *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.* – 2015. – Vol. 308, N 2. – P. 179-190.

2. α 2-macroglobulins: structure and function / I. Garcia-Ferrer, A. Marrero, F.X. Gomis-Rüth, T. Goulas // *Subcell Biochem.* – 2017. – Vol. 83. – P. 149-183.

3. Biomarkers Predictive of Exacerbations in the SPIROMICS and COPD Gene Cohorts / J.D. Knee, S. Jacobson, K. Kechris [et al.] // *Am. J. Resp. Crit. Care. Med.* – 2017. – Vol. 195, N 4. – P. 473-481.

4. Candidate genes for COPD in two large data sets / P.S. Bakke, G. Zhu, A. Gulsvik [et al.] // *Epub.* – 2011. – Vol. 37, N 2. – P. 255-263.

5. Cloning of the human alpha 2-macroglobulin gene and detection of mutations in two functional domains: the bait region and the thiolester site / W. Poller, J.P. Faber, G. Klobeck, K. Olek // *Hum. Genet.* – 1992. – Vol. 88. – P. 313-319.

6. Genetic association of an alpha2-macroglobulin (Val1000Ile) polymorphism and Alzheimer's disease / A. Liao, R.M. Nitsch, S.M. Greenberg [et al.] // *Hum. Mol. Genet.* – 1998. – N 7. – P. 1953-1956.

7. National Center for Biotechnology Information. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/>.

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

9. Sequence identity between the alpha 2-macroglobulin receptor and low density lipoprotein receptor-related protein suggests that this molecule is a multifunctional receptor / D.K. Strickland, J.D. Ashcom, S. Williams [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 1990. – Vol. 265. – P. 17401-17404.

10. Structural and functional insight into pan-endopeptidase inhibition by α 2-macroglobulins / T. Goulas, I. Garcia-Ferrer, A. Marrero, L. Marino-Puertas [et al.] // *Biol Chem.* – 2017. pii: /j/bchm.just-accepted/hsz-2016-0329/hsz-2016-0329.xml. doi: 10.1515/hsz-2016-0329. Epub ahead of print.

11. The association of genome-wide significant spirometric loci with COPD susceptibility / P.G. Castaldi, M.H. Cho, A.A. Litonjua [et al.] // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* – 2011. – Vol. 45. – P. 1147-1153.

REFERENCES

1. Sinden NJ, Baker MJ, Smith DJ, Kreft JU, Daforn TR, Stockley RA α -1-antitrypsin variants and the proteinase/antiproteinase imbalance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2015;308(2):179-90.

2. Garcia-Ferrer I, Marrero A, Gomis-Rüth FX, Goulas T. α 2-macroglobulins: structure and function. *Subcell Biochem*, 2017;83:149-83.

3. Knee JD, Jacobson S, Kechris K, et al. Biomarkers Predictive of Exacerbations in the SPIROMICS and COPD Gene Cohorts. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017;195(4):473-81.

4. Bakke PS, Zhu G, Gulsvik A, et al. Candidate genes for COPD in two large data sets. *Epub*, 2011;37(2):255-63.

5. Poller W, Faber JP, Klobeck G, Olek K. Cloning of the human alpha 2-macroglobulin gene and detection of mutations in two functional domains: the bait region and the thiolester site. *Hum Genet*, 1992;88:313-9.

6. Liao A, Nitsch RM, Greenberg SM, et al. Genetic association of an alpha2-macroglobulin (Val1000Ile) polymorphism and Alzheimer's disease. *Hum Mol Genet*, 1998;7:1953-6.

7. National Center for Biotechnology Information. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/>.

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

9. Strickland DK, Ashcom JD, Williams S et al. Sequence identity between the alpha 2-macroglobulin receptor and low density lipoprotein receptor-related protein suggests that this molecule is a multifunctional receptor. *J Biol Chem*, 1990;265:17401-4.

10. Goulas T, Garcia-Ferrer I, Marrero A, Marino-Puertas L, Duquerroy S, Gomis-Rüth FX. Structural and functional insight into pan-endopeptidase inhibition by

α 2-macroglobulins. *Biol Chem*, 2017(2); Available from: [j/bchm.just-accepted/hsz-2016-0329/hsz-2016-0329.xml](http://j.bchm.just-accepted/hsz-2016-0329/hsz-2016-0329.xml). doi: 10.1515/hsz-2016-0329.

11. Castaldi PG, Cho MH, Litonjua AA, et al. The association of genome-wide significant spirometric loci with COPD susceptibility. *Am J Respir. Cell Mol Biol*, 2011;45:1147-53.



УДК 616.24-007-272-036.1:616.12-008.331.1]-07:616-005.3-08:616-008.852

О.М. Коваленко ^{*},
В.В. Родіонова ^{*},
Н.О. Вороніна ^{**}

ОСОБЛИВОСТІ ТРОМБОЦИТАРНОЇ ЛАНКИ ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ З ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНІВ У СПОЛУЧЕННІ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» ^{}*

кафедра професійних хвороб та клінічної імунології

(зав. – к. мед.н., доц. К.Ю. Гашинова)

вул. Близня, 31, Дніпро, 49102, Україна

*КЗ «Дніпропетровська міська багатопрофільна клінічна лікарня № 4» ДОР» ^{**}*

відділення клініко-лабораторної діагностики

(зав. – Л.І. Карпенко)

вул. Близня, 31, Дніпро, Україна, 49102

SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine» ^{}*

Department of occupational diseases and clinical immunology

Blizhnyia str., 31, Dnipro, 49102, Ukraine

*PI «Dnepropetrovsk City Multiprofile Clinical Hospital N 4» DRS» ^{**}*

Department of clinical laboratory diagnostics

Blizhnyia str., 31, Dnipro, 49102, Ukraine

Ключові слова: *хронічне обструктивне захворювання легенів, гіпертонічна хвороба, активність тромбоцитів, ендотелій*

Key words: *chronic obstructive pulmonary disease, hypertension, thrombocytic activity, endothelium*

Реферат. *Особенности тромбоцитарного звена гемостаза у больных с хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ) в сочетании с гипертонической болезнью (ГБ). Коваленко Е.Н., Родионова В.В., Воронина Н.А. Целью работы было исследование и сравнение активности тромбоцитарного звена гемостаза у больных с ГБ и коморбидных больных с ХОЗЛ в сочетании с ГБ при стабильном течении заболеваний на фоне базисной терапии. Обследовано 53 пациента, из которых 21 имел коморбидность ХОЗЛ и ГБ, 22 – ГБ и 10 – практически здоровых лиц соответствующего возраста. Проводилось определение показателей артериального давления, антропометрия, спирометрия с постбронходилатационным тестом. Функциональная активность тромбоцитов (tr) исследовалась с использованием турбидометрического метода путем*