

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/336702364>

Поліморфізм Lys198Asn гена EDN1 у чоловіків з хронічним обструктивним захворюванням легень

Article · October 2019

DOI: 10.29254/2077-4214-2019-3-152-232-236

CITATIONS

0

READS

74

3 authors, including:



Volodymir Shkarupa

National Pirogov Memorial Medical University

37 PUBLICATIONS 39 CITATIONS

SEE PROFILE

Some of the authors of this publication are also working on these related projects:



The genetic basis of orthodontics anomalies [View project](#)



Genetic factors of radioinduced thyroid cancer [View project](#)

ПОЛІМОРФІЗМ *LYS198ASN* ГЕНА *EDN1* У ЧОЛОВІКІВ З ХРОНІЧНИМ
ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (м. Вінниця)

lilevska.anastasiia@gmail.com

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Стаття є фрагментом НДР кафедри внутрішньої медицини № 1 «Порушення функції ендотелію та жирової тканини, їх зв'язок з функціональним станом печінки та серцево-судинним ремоделюванням та можливості їх корекції у хворих з серцево-судинною патологією», № державної реєстрації 0113U007670.

Вступ. Серед захворювань внутрішніх органів хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) є однією з пріоритетних проблем теоретичної і практичної медицини, що пов'язано з повсюдною поширеністю, прогресуючим перебігом та скороченням тривалості життя хворих [1-4]. На сьогодні ця значна економічна і соціальна проблема не має тенденцій до покращення – ХОЗЛ є четвертою провідною причиною смерті у світі, але, за прогнозами, вона буде 3-ю головною причиною смерті вже після 2020 року. Згідно з даними популяційних досліджень, провідною причиною летальності хворих на хронічне обструктивне захворювання легень є не тільки дихальна недостатність, як традиційно було прийнято вважати, а й серцево-судинні захворювання (ССЗ) [5]. Ризик серцево-судинної смертності у хворих на ХОЗЛ підвищений в 2-3 рази і становить приблизно 50% від загальної кількості смертей [6,7]. В усьому світі захворюваність на ХОЗЛ, як передбачається, збільшуватиметься в найближчі десятиліття через тривалу експозицію факторів ризику ХОЗЛ та старіння населення [1].

Тютюнопаління є основним фактором ризику, як ХОЗЛ, так і ІХС, однак лише у частини курців ($\approx 20\%$) розвивається ця патологія, що свідчить про наявність диференційної сприйнятливості, генетична обумовленість якої вважається багатьма дослідниками переконливою [8-10]. Аналіз GWA-досліджень, спрямованих на виявлення асоціації між геномними варіантами і цими захворюваннями, виявив ряд хромосомних локусів і генів (пов'язаних в основному з процесами розвитку, змінами в еластичних волокнах і шляхами епігенетичної регуляції) які можуть мати потенційну роль у патогенезі ХОЗЛ та ішемічної хвороби серця (ІХС) [10-17]. Найбільш часто виявляли асоціації ризику розвитку ХОЗЛ чи ускладнень з поліморфними варіантами генів *ADRB2*, *TGFB1*, *TNF*, *GSTM1*, *GSTP1*, *SERPINA1* та *EPHX1*. Разом з тим, автори ряду мета-аналізів вказують на значні суперечності результатів досліджень. Схоже, що гени, асоціація яких з ХОЗЛ реплікувалася більше ніж в 5-ти публікаціях, є просто найпопулярнішими досліджуваними генами. Наприклад, за результатами аналізу Bosse Y. (2012) існує 20 досліджень, що вказують на *TNF* як ген сприйнятливості до ХОЗЛ, однак відсутність асоціації між цим геном та фенотипами ХОЗЛ було виявлено у 20 інших публікаціях [10].

Привертає увагу вкрай обмежена кількість робіт присвячених пошуку асоціації генетичних маркерів ендотеліальної дисфункції з ризиком розвитку або ускладнень ХОЗЛ та ІХС. Разом з тим, серед основних системних проявів у пацієнтів з ХОЗЛ та ІХС є системне запалення і дисфункція ендотелію (яка, в свою чергу, безпосередньо пов'язана з системним запальним каскадом, що супроводжує ХОЗЛ і ІХС) [3,18-20]. Однонуклеотидні поліморфізми (ОНП) гена ендотеліну-1 (ЕТ-1) *EDN1* розглядаються як можливі генетичні маркери ендотеліальної дисфункції [21]. Численними дослідженнями показана важлива роль ЕТ-1 в розвитку ХОЗЛ. Зокрема, ЕТ-1 не тільки викликає бронхоконстрикцію, але і підсилює реакцію бронхів на інгальовані антигени, збільшує приплив запальних клітин, продукцію цитокінів, бере участь у формуванні набряку і в процесах ремоделювання дихальних шляхів. Прозапальна дія ЕТ-1 у хворих на ХОЗЛ і ІХС пов'язана зі здатністю прискорювати хемотаксис нейтрофілів, їх адгезію і активацію. Крім того, ЕТ-1 стимулює розвиток фіброзу субепітеліального шару стінки бронхів і утворення хемоаттрактанта для лейкоцитів. При запаленні експресія ЕТ-1 збільшується, що сприяє хронічному перебігу запального процесу і вираженості обструкції дихальних шляхів [цит. за 22].

Метою дослідження було визначення частот алелей і генотипів однонуклеотидного поліморфізму *Lys198Asn* гена *EDN1* у чоловіків Подільського регіону України з хронічним обструктивним захворюванням легень, в тому числі при поєднанні з ІХС.

Об'єкт і методи дослідження. Генотипування за ОНП *Lys198Asn* гена *EDN1* проводили у 84 хворих ХОЗЛ чоловіків віком 36-70 років, з яких у 38 малю місце поєднання ХОЗЛ з ІХС; середній вік $56,4 \pm 3,8$ років, та 50 практично здорових чоловіків без ознак кардіо-респіраторної патології віком 35-47 років, середній вік $42,8 \pm 4,1$ років. При дослідженні дотримувалися вимог, що пред'являються до клінічних випробувань Гельсінською декларацією прав людини, Конвенцією Ради Європи про захист прав і гідності людини у зв'язку з використанням досягнень біології та медицини, і законодавством України. Пацієнтів включали в дослідження після підписання інформованої згоди. Верифікацію діагнозу ХОЗЛ проводили на підставі рекомендацій експертів BOO3 – GOLD – 2018 [3].

Геномну ДНК екстрагували із мононуклеарів периферичної крові з використанням набору для виділення ДНК Gene Jet Whole Blood Genomic DNA Purification Mini Kit (Thermo Scientific, США) згідно інструкції виробника. Для ідентифікації поліморфних алелей *Lys198Asn* гена *EDN1* використовували ампліфікацію відповідної ділянки гену методом алель-специфічної ПЛР (паралельно проводили дві реакції ампліфікації – з двома парами алель-специфічних

праймерів) в режимі реального часу з використанням комплексу реагентів за методикою SNP-експрес-РВ (Литех, РФ). Ампліфікацію проводили на приладі "iCycler IQ5 (BioRad, США). Режим ампліфікації: 93°C, 1 хв; 35 циклів: 93°C, 10 сек.; 64°C, 10 сек., 72°C, 20 сек.

Аналіз відповідності розподілу частот генотипів рівновазі Харді-Вайнберга проводили за допомогою критерію χ^2 . Ступінь вираженості асоціації поліморфізму *Lys198Asn* гена *EDN1* з ризиком розвитку ХОЗЛ визначали шляхом розрахунку коефіцієнта відношення шансів (ВШ) і його довірчого інтервалу (ДІ). Методом логістичної регресії оцінювали адитивну, домінуючу і рецесивну моделі асоціації досліджуваного поліморфізму з ризиком розвитку ХОЗЛ.

Результати досліджень та їх обговорення. Результати генотипування та аналіз відповідності розподілу генотипів рівновазі Харді-Вайнберга в контрольній групі представлені в таблиці 1.

Частота гомозиготних за мажорним алелем осіб в контрольній групі становила 76%, гетерозигот – 20%, гомозигот за варіантним алелем – 4%, частота варіантного алеля *T* – 14%. Розподіл генотипів не відрізнявся від закону Харді-Вайнберга ($p=0,23$) Отримані дані відрізняються від середньопопуляційних значень частот генотипів за даним поліморфізмом в світі, які становлять *GG* – 57%, *GT* – 36,5%, *TT* – 6,5% (www.ncbi.nlm.nih.gov). Проте, розподіл частот алелей та генотипів за поліморфізмом *Lys198Asn* гена *EDN1* суттєво відрізняється в різних популяціях світу. Зокрема, частота варіантного алеля *T* варіює від 11% (в деяких популяціях Африки та Північної Америки) до 46% (в популяціях Південної Азії), а частота гомозигот за варіантним алелем *T* – від 0% до 24%. Середня частота варіантного алеля *T* в популяціях Європи становить приблизно 21%, а розподіл генотипів: *GG* – 62%, *GT* – 34%, *TT* – 4%, хоча також спостерігається певна варіабельність для різних регіонів (www.ncbi.nlm.nih.gov). За результатами поодиноких результатів генотипування за поліморфізмом *Lys198Asn* гена *EDN1* в популяції України частота варіантного алеля *T* становила 20-21%, а частота гомозигот за варіантним алелем 2,7-4% [23,24]. Певні відмінності в частоті варіантного алеля та розподілі генотипів за ОНП *Lys198Asn* гена *EDN1* отриманих в наших дослідженнях, порівняно з існуючими даними літератури можуть бути, на нашу думку, обумовлені в т. ч. й статевими відмінностями, оскільки генотипування було проведено лише у осіб чоловічої статі.

В таблиці 2 представлені результати генотипування в групі чоловіків з ХОЗЛ.

Частоти генотипів за ОНП *Lys198Asn* гена *EDN1* в цій групі становили *GG* – 63,1%, *GT* – 27,4%, *TT* – 9,5%, проте розподіл генотипів достовірно відрізнявся від популяційної рівноваги ($p = 0,03$), в основному за рахунок більшої частоти гомозигот за варіантним алелем, порівняно з теоретично очікуваним (5,4%). Відхилення від рівноважного розподілу частот генотипів може спостерігатися за статистичними причинами в вибірках малого розміру. Проте, в даному випадку, таку причину навряд чи можна вважати вагомою, оскільки кількість досліджених була більшою, ніж в контрольній групі, розподіл генотипів в якій відповідав закону Харді-Вайнберга. Серед інших причин відхилення може бути селективна перевага певного

Таблиця 1 – Розподіл генотипів за поліморфізмом *Lys198Asn* гена *EDN1* та його відповідність закону Харді-Вайнберга в контрольній групі

Генотипи	Розподіл генотипів, n (%)		χ^2	<i>p</i>
	емпіричні	очікувані		
<i>G/G</i>	38 (76,0)	(74,0)	1,44	0,23
<i>G/T</i>	10 (20,0)	(24,1)		
<i>T/T</i>	2 (4,0)	(2,0)		

генотипу, що має клінічне значення та генетична гетерогенність вибірки. Останнє на нашу думку може бути також ймовірним з огляду на результати досліджень Karagianos A. та ін. (2011), в яких показано відмінності в асоціації ОНП *Lys198Asn* гена *EDN1* з ризиком розвитку ХОЗЛ в залежності від різних фенотипів цієї патології [25].

Таблиця 2 – Розподіл генотипів за поліморфізмом *rs5370 Lys198Asn* гена *EDN1* та його відповідність закону Харді-Вайнберга у пацієнтів з ХОЗЛ

Генотипи	Розподіл генотипів, n (%)		χ^2	<i>p</i>
	емпіричні	очікувані		
<i>G/G</i>	53 (63,1)	(59,0)	4,52	0,03
<i>G/T</i>	23 (27,4)	(35,7)		
<i>T/T</i>	8 (9,5)	(5,4)		

Відмінності в частоті варіантного алеля *T* в групі пацієнтів з ХОЗЛ (23,2%) яка хоча і перевищувала в 1,7 разів значення цього показника в контролі, мали недостатній рівень статистичної значущості: $p = 0,07$ (таблиця 3).

Характерною тенденцією в розподілі генотипів було збільшення частоти гомозиготних за варіантним алелем (*TT*) пацієнтів з ХОЗЛ, порівняно з контролем – 9,5%, порівняно з контрольною групою. Проте, як видно з таблиці 4, такі відмінності були статистично недостовірними ($p = 0,24$).

Таблиця 3 – Частота алелей *Lys198Asn* гена *EDN1* в групі пацієнтів з ХОЗЛ та в контролі

Алелі	Частота (ХОЗЛ)	Частота (Контроль)	χ^2	<i>p</i>	Відношення шансів	
	n = 84	n = 50			значення	95% ДІ
<i>G</i>	0.768	0.860	3.35	0.07	0.54	0.28 – 1.05
<i>T</i>	0.232	0.140			1.86	0.95 – 3.63

Таблиця 4 – Рецесивна модель успадкування варіантного алеля за поліморфізмом *Lys198Asn* гена *EDN1*

Генотипи	ХОЗЛ	Контроль	χ^2	<i>p</i>	Відношення шансів	
	n = 84	n = 50			значення	95% ДІ
<i>GG + GT</i>	0.905	0.960	1.38	0.24	0.40	0.08 – 1.94
<i>TT</i>	0.095	0.040			2.53	0.51 – 12.40

Аналіз інших моделей успадкування також не виявив достовірних відмінностей в розподілі генотипів за ОНП *Lys198Asn* гена *EDN1* у пацієнтів з ХОЗЛ, порівняно з контрольною групою (табл. 5-6).

ОНП *Lys198Asn* гена *EDN1* характеризується трансверсією гуаніну до тиміну в кодоні 198, що призводить до заміщення залишку лізину на аспарагін. За результатами ряду досліджень вважають, що функціональне значення такої заміни може призводити

Таблиця 5 – Домінантна модель успадкування варіантного алеля за поліморфізмом *Lys198Asn* гена *EDN1*

Генотипи	ХОЗЛ	Контроль	χ^2	р	Відношення шансів	
	n = 84	n = 50			значення	95% ДІ
GG	0.631	0.760	2.40	0.12	0.54	0.25 – 1.18
GT + TT	0.369	0.240			1.85	0.84 – 4.06

Таблиця 6 – Адитивна модель успадкування варіантного алеля за поліморфізмом *Lys198Asn* гена *EDN1*

Генотипи	ХОЗЛ	Контроль	χ^2	р	Відношення шансів	
	n = 84	n = 50			значення	95% ДІ
GG	0.631	0.760	2.74	0.10	0.54	0.25 – 1.18
GT	0.274	0.200			1.51	0.65 – 3.50
TT	0.095	0.040			2.53	0.51 – 12.40

Таблиця 7 – Частота алелей *rs5370* гена *EDN1* в групах пацієнтів з ХОЗЛ та ХОЗЛ в поєднанні з ІХС

Алелі	ХОЗЛ (з ІХС)	ХОЗЛ (без ІХС)	χ^2	р	Відношення шансів	
	n = 38	n = 39			значення	95% ДІ
G	0.750	0.872	3.74	0.05	0.44	0.19 – 1.02
T	0.250	0.128			2.27	0.98 – 5.26

Таблиця 8 – Рецесивна модель успадкування (варіантного алеля) *rs5370* гена *EDN1* в групах пацієнтів з ХОЗЛ та ХОЗЛ в поєднанні з ІХС

Генотипи	ХОЗЛ (з ІХС)	ХОЗЛ (без ІХС)	χ^2	р	Відношення шансів	
	n = 38	n = 39			значення	95% ДІ
GG + GT	0.895	1.000	4.33	0.04	0.10	0.01 – 1.87
TT	0.105	0.000			10.30	0.54 – 198.31

до підвищення стабільності мРНК, що в свою чергу, обумовлює підвищення рівня експресії ендотеліну-1 [26,27]. Таким чином, за наявності варіантного алеля T, слід було б очікувати зміни ендотелінозалежних механізмів вазорегуляції в бік вазоконструкції. Проте, в наших дослідженнях такої залежності не було виявлено. Це може бути пов'язано в т. ч. з неоднозначністю зв'язку поліморфізму *Lys198Asn* гена *EDN1* з варіаціями рівня сироваткового рівня ET-1, оскільки за результатами інших досліджень не виявлено чіткого зв'язку цього поліморфізму з варіаціями рівня

сироваткового рівня ET-1 [28]. Іншим чинником може бути генетична гетерогенність дослідженої групи хворих на що опосередковано вказує відхилення розподілу генотипів від рівноваги Харді-Вайнберга. В роботі Karagianos A. та ін. (2011) виявлено, що поліморфізм ОНП *Lys198Asn* гена *EDN1* не асоціюється з ризиком розвитку ХОЗЛ з бронхітом, але асоціюється з ризиком розвитку ХОЗЛ з емфіземою. При цьому гомозиготне носійство варіантного алеля мало протективний вплив щодо розвитку цього фенотипу ХОЗЛ [25], що ускладнює інтерпретацію отриманих результатів. Підсумовуючи слід зазначити, що порівняння отриманих результатів з даними літератури є ускладненим, оскільки в Україні подібні дослідження не проводились, а в інших країнах вони проводились лише в одній групі [25] результати роботи якої не репліковані в інших публікаціях.

Аналіз результатів генотипування в групі пацієнтів з ХОЗЛ та при поєднанні ХОЗЛ з ішемічною хворобою серця (ІХС) (табл. 7) показав збільшення частоти варіантного алеля T *rs5370* гена *EDN1* в групі хворих ХОЗЛ в поєднанні з ІХС, порівняно з хворими з ізольованим ХОЗЛ (25% та 12,8% відповідно), що мало тенденції до статистичної значущості (р = 0,05).

Разом з тим, як видно з табл. 8, гомозиготне носійство варіантного алеля T *rs5370* гена *EDN1* значно збільшує ризик коморбідності ХОЗЛ та ІХС, в порівнянні до ізольованого ХОЗЛ – ВШ = 10.30 (95% ДІ: 0.54 – 198.31), р = 0.04.

Висновки. Таким чином, вперше в Україні проведено аналіз частот алелей та розподілу генотипів за ОНП *Lys198Asn* гена *EDN1* у осіб чоловічої статі з ХОЗЛ. Встановлено, що ОНП *Lys198Asn* гена *EDN1* не асоціюється з ризиком розвитку ХОЗЛ у чоловіків Подільського регіону України. Гомозиготне носійство варіантного алеля T *rs5370* гена *EDN1* значно збільшує ризик коморбідності ХОЗЛ та кардіальної патології.

Перспективи подальших досліджень. Подальші дослідження частот алелей та розподілу генотипів за ОНП *Lys198Asn* гена *EDN1* у осіб чоловічої статі з ХОЗЛ можуть сприяти виявленню предикторів ІХС та її ранній діагностиці.

Література

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2019. Available from: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf>
- Maselli DJ, Bhatt SP, Anzueto A, Bowler RP, DeMeo DL, Diaz AA, et al. Clinical epidemiology of COPD—Insights from 10 years of the COPD Gene study. *Chest*. 2019;156(2):228-38.
- Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2018;187(4):347-65.
- Marks GB. Guiding policy to reduce the burden of COPD: the role of epidemiological research. *Thorax*. 2018 May;73(5):405-6. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2017-211356
- Divo M, Cote C, de Torres JP, Casanova C, Marin JM, Pinto-Plata V, et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2012 Jul 15;186(2):155-61. DOI: 10.1164/rccm.201201-0034OC
- Sameer Bansilal, José M. Castellano, Valentín Fuster. Global burden of CVD: focus on secondary prevention of cardiovascular disease. *International journal of cardiology*. December 2015;201:1-7.
- Kaushal M, Shah PS, Shah AD, Francis SA, Patel NV, Kothari KK. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiac comorbidities: A cross-sectional study. *Lung India: official organ of Indian Chest Society*. 2016;33(4):404.
- Stringer WW, Porszasz J, Bhatt SP, McCormack MC, Make BJ, Casaburi R. Physiologic Insights from the COPD Genetic Epidemiology Study. *Chronic obstructive pulmonary diseases (Miami, Fla.)*. 2019;6(3):256-66.
- Hawkins GA, Ampleford EJ, Ortega VE, Li X, Peters SP, Barr RG, et al. C54 COPD EPIDEMIOLOGY: TOBACCO: Evaluation Of Genetic Variants In Il6 And Il6r In The Nhlbi Subpopulations And Intermediate Outcome Measures In COPD Study (spiromics). *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2015;191:1.
- Bosse Yohan. Updates on the COPD gene list. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2012;7:607.

11. Hobbs BD, De Jong K, Lamontagne M, Bossé Y, Shrine N, Artigas MS, et al. Genetic loci associated with chronic obstructive pulmonary disease overlap with loci for lung function and pulmonary fibrosis. *Nature genetics*. 2017;49(3):426.
12. Wain LV, Shrine N, Artigas MS, Erzurumluoglu AM, Noyvert B, Bossini-Castillo L, et al. Genome-wide association analyses for lung function and chronic obstructive pulmonary disease identify new loci and potential druggable targets. *Nature genetics*. 2017;49(3):416.
13. Cho MH, McDonald MLN, Zhou X, Mattheisen M, Castaldi PJ, Hersh CP, et al. Risk loci for chronic obstructive pulmonary disease: a genome-wide association study and meta-analysis. *The Lancet Respiratory medicine*. 2014;2(3):214-25.
14. Lee Jin Hwa. Genetic susceptibility for chronic bronchitis in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory research*. 2014;15(1):113.
15. Hardin M, Zielinski J, Wan ES, Hersh CP, Castaldi PJ, Schwinder E, et al. *CHRNA3/5*, *IREB2*, and *ADCY2* are associated with severe chronic obstructive pulmonary disease in Poland. *American journal of respiratory cell and molecular biology*. 2012;47(2):203-8.
16. Zhou X, Baron RM, Hardin M, Cho MH, Zielinski J, Hawrylkiewicz I, et al. Identification of a chronic obstructive pulmonary disease genetic determinant that regulates HHIP. *Human molecular genetics*. 2011;21(6):1325-35.
17. Castaldi PJ, Cho MH, Cohn M, Langerman F, Moran S, Tarragona N, et al. The COPD genetic association compendium: a comprehensive online database of COPD genetic associations. *Hum Mol Genet*. 2010;19(3):526-34.
18. Kapustnik VA, Kostyuk IF, Melenevich AYa. Rol markerov endotelialnoj disfunkcii v progressirovanii hronicheskogo obstruktyvnogo zabolevaniya legkih professionalnogo geneza. *Eksperimentalna i klinichna medicina*. 2015;4:36-42. [in Russian].
19. Sirotkin SA, Pribylov SA. Sistemnaya disfunkciya endoteliya u bolnyh hronicheskoy obstruktyvnoj boleznju legkih. *Medline. ru. Rossijskij biomeditsinskij zhurnal*. 2007;8:41-8. [in Russian].
20. Kuzubova NA, Gichkin AYU, Surkova EA, Titova ON. Rol sistemnogo vospaleniya i endotelialnoj disfunkcii v razvitii levozheludochkovoj nedostatochnosti u bolnyh hronicheskoy obstruktyvnoj boleznju legkih. *Pulmonologiya*. 2014;4:41-5. [in Russian].
21. Androulakis Emmanuel, Christodoulos Stefanadis, Dimitris Tousoulis. *Genetic Polymorphisms and the Vascular Endothelium. Introduction to Translational Cardiovascular Research*. Springer; Cham: 2015. p. 129-42.
22. Voronina LP, Yatsenko MK, Trubnikov GA, Afanas' ev YuA, Uklistaya TA, Polunina OS. Rol endotelina-1 v razvitii hronicheskoy obstruktyvnoj patologii legkih. *Fundamentalnye issledovaniya*. 2004;6:45. [in Russian].
23. Smiianova YO, Pristupa LN, Harbuzova VY, Harbuzova YA. The association of *LYS198ASN*-polymorphism of endothelin-1 gene (*EDN1*) with development of arterial hypertension in Ukrainian population. *Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland: 1960)*. 2019;72(4):568-74.
24. Oleshko TB, Sviridenko DYU, Garbuzova VYu. Analiz zv'yazku *Lys198Asn* polimorfnih variantiv gena endotelinu-1 (*EDN-1*) z ishemičnim atero-trombotičnim insultom v osib riznoyi statii. *Klinichna ta eksperimentalna patologiya*. 2016;15(1):99-103. [in Ukrainian].
25. Kaparianos A, Sampsonas F, Lykouras D, Efreimidis G, Drakatos P, Karkoulas K, et al. Association of *ET-1* gene polymorphisms with COPD phenotypes in a Caucasian population. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2011;75(2):126-31.
26. Aggarwal PK, Jain V, Srinivasan R, Jha V. Maternal *EDN1* G5665T polymorphism influences circulating endothelin-1 levels and plays a role in determination of preeclampsia phenotype. *Journal of hypertension*. 2009;27(10):2044-50.
27. Barden AE, Herbison CE, Beilin LJ, Michael CA, Walters BN, Van Bockxmeer FM. Association between the endothelin-1 gene *Lys198Asn* polymorphism blood pressure and plasma endothelin-1 levels in normal and pre-eclamptic pregnancy. *Journal of hypertension*. 2001;19(10):1775-82.
28. Tanaka C, Kamide S, Takiuchi, Kawano Y, Miyata T. Evaluation of the *Lys198Asn* and 134 delA genetic polymorphisms of the endothelin-1 gene. *Hypertens Res*. 2004;27:367-71.

ПОЛІМОРФІЗМ *LYS198ASN* ГЕНА *EDN1* У ЧОЛОВІКІВ З ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ

Шкарупа В. М., Серкова В. К., Лілевська А. А.

Резюме. Серед захворювань внутрішніх органів хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) є однією з пріоритетних проблем медицини, а провідною причиною летальності є серцево-судинні захворювання. Численними дослідженнями показана важлива роль ендотеліну-1 в розвитку ХОЗЛ та ІХС. Генотипування за ОНП *Lys198Asn* гена *EDN1* проводили у 84 хворих ХОЗЛ чоловіків віком 36-70 років та 50 практично здорових чоловіків методом ПЛР-РЧ. Встановлено, що частоти варіантного алеля в контрольній групі та у чоловіків з ХОЗЛ становили 0,14 та 0,23 ($p = 0,07$). В групі пацієнтів з ХОЗЛ, на відміну від контрольної групи, розподіл генотипів відрізнявся від закону Харді-Вайнберга ($p = 0,03$). Вперше в Україні проведено аналіз частот алелей та розподілу генотипів за ОНП *Lys198Asn* гена *EDN1* у осіб чоловічої статі з ХОЗЛ та при поєднанні з ІХС. Гомозиготне носійство варіантного алеля *T rs5370* гена *EDN1* значно збільшує ризик коморбідності ХОЗЛ та кардіальної патології.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, ендотеліальна дисфункція, поліморфізм *Lys198Asn*.

ПОЛИМОРФИЗМ *LYS198ASN* ГЕНА *EDN1* У МУЖЧИН С ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИХ

Шкарупа В. Н., Серкова В. К., Лилевская А. А.

Резюме. Среди заболеваний внутренних органов хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) является одной из приоритетных проблем медицины. Многочисленными исследованиями показана важная роль эндотелина-1 в развитии ХОЗЛ и ИБС. Генотипирование по однонуклеотидным полиморфизмам *Lys198Asn* гена *EDN1* проводили у 84 больных ХОБЛ мужчин в возрасте 36-70 лет и 50 практически здоровых мужчин методом ПЦР-РЧ. Установлено, что частоты вариантного аллеля в контрольной группе и у мужчин с ХОБЛ составляли 0,14 и 0,23 ($p = 0,07$). В группе пациентов с ХОЗЛ, в отличие от контрольной группы, распределение генотипов отличался от закона Харди-Вайнберга ($p=0,03$). Гомозиготное носительство вариантного аллеля *T rs5370* гена *EDN1* значительно увеличивает риск коморбидности ХОБЛ и кардиальной патологии.

Ключевые слова: хроническое обструктивное заболевание легких, эндотелиальная дисфункция, полиморфизм *Lys198Asn*.

LYS198ASN POLYMORPHISM OF THE *EDN1* GENE IN MAN WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE Shkarupa V. M., Sierkova V. K., Lilevska A. A.

Abstract. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is one of the main problems of theoretical and practical medicine among the diseases of the internal organs. COPD is associated with the high prevalence, nonstop progression

and shortening life expectancy of patients. Despite the leading role of environmental factors in the pathogenesis of this pathology, the genetic predisposition to COPD is considered by many researchers to be convincing. Single-nucleotide polymorphisms of the endothelin-1 gene *EDN1* are considered as possible genetic markers of endothelial dysfunction. Numerous studies have shown the important role of endothelin-1 in the development of COPD. However, there are only isolated reports of an analysis of the association of *EDN1* gene polymorphism with the risk of COPD.

The aim of the study was to determine the frequencies of alleles and genotypes of ONP *Lys198Asn* gene *EDN1* in men of Podilsky region of Ukraine with COPD.

Object and methods. Genotyping by single nucleotide polymorphisms *LYS198ASN* of the *EDN1* gene was performed in 84 COPD patients (38 had a combination of COPD with coronary heart disease) in men aged 36-70 years, with an average age of 56.4 ± 3.8 years and 50 healthy men by PCR-RT.

Results. It was found that the frequencies of the variant allele in the control group and in men with COPD were 0.14 and 0.23, respectively and were not statistically different ($p = 0,07$). In the COPD group, unlike the control group, genotype distribution was different from the Hardy-Weinberg law ($p = 0,03$). No significant differences were found in the distribution of genotypes between patients with COPD and controls in the additive, recessive, and dominant models of inheritance.

Conclusions. The absence of association of single nucleotide *Lys198Asn* polymorphisms of the *EDN1* gene with the risk of developing COPD in men of Podilskyi region of Ukraine was revealed. The homozygous carrier of the *T rs5370* variant allele of the *EDN1* gene significantly increases the risk of COPD comorbidity and cardiac pathology.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, endothelial dysfunction, *Lys198Asn* polymorphism.

*Рецензент – проф. Дубінін С. І.
Стаття надійшла 27.08.2019 року*