

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ РЕЦЕПТОРОВ И ИХ ЛИГАНДОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

В обзоре приведен анализ данных литературы о полиморфизме генов, кодирующих структуру наиболее значимых в развитии хронической обструктивной болезни легких белковых молекул, включая хемокины, цитокины и их рецепторы. Показано, что уровень продукции про- и противовоспалительных цитокинов TNF- α , IL-4, IL-6, IL-10, а также хемокиновых рецепторов CXCR3, CXCR4, CCR5 и рецептора IL4R на поверхности лимфоцитов подвержен изменению при этом заболевании. Анализируется возможность взаимосвязи полиморфных локусов генов, кодирующих молекулы иммунного ответа, с изменением концентрации этих молекул в клетках крови и течением заболевания. Дается описание известных к настоящему времени полиморфных регионов указанных генов с учетом хромосомной локализации.

Подробное изучение полиморфной структуры генов хемокинов и цитокинов, расшифровка механизмов регуляции функциональной активности клеток иммунной системы поможет исследователям в процессах разработки критериев предрасположенности к развитию и прогрессированию хронической обструктивной болезни легких, приблизит к обоснованию возможности нового подхода к терапии, направленной на модификацию реакций клеток-мишеней на активационные сигналы ключевых медиаторов.

Ключевые слова: *хроническая обструктивная болезнь легких, полиморфизм генов, хемокины, цитокины.*

E. A. Khotko, A. D. Tahanovich

GENE POLYMORPHISM OF RECEPTORS AND THEIR LIGANDS IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Polymorphism of genes encoding the structure of chemokines, cytokines and their receptors has been reviewed. It has been shown that the level of pro- and anti-inflammatory cytokines TNF- α , IL-4, IL-6, IL-10 and as well as chemokine receptors CXCR3, CXCR4, CCR5 and receptor IL4R on lymphocytes undergoes alteration in this disease. The possible association of polymorphic genes, encoding molecules of the immune response, with concentration changes of these molecules in blood cells and the course of the disease has been analyzed. A description of currently known polymorphic regions of the genes and their chromosomal localization is given.

A detailed study of the polymorphic structure of chemokine and cytokine genes, decoding the mechanisms that regulate the functional activity of immune system cells will help the researchers in the process of developing criteria for susceptibility to the development and progression of chronic obstructive pulmonary disease. It will help the researchers to substantiate the possibility of a new approach to therapy which is aimed at modifying the target cell responses to activation signals are key mediators.

Key words: *chronic obstructive pulmonary disease, gene polymorphisms, chemokines, cytokines.*

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) характеризуется прогрессирующим ограничением скорости воздушного потока, что обусловлено аномальной воспалительной реакцией дыхательных путей на вдыхаемые частицы или пары [35]. Это заболевание является одной из важнейших проблем здравоохранения всех стран. Прогнозируется, что к 2020 году ХОБЛ станет третьей наиболее распространенной причиной смертности и пятой причиной инвалидности в мире [21, 39]. В на-

стоящее время основным фактором риска развития ХОБЛ считается курение.

Центральным звеном патогенеза ХОБЛ является формирование воспалительной реакции в очаге повреждения. Вдыхание частиц сигаретного дыма или производственной пыли приводит к активации альвеолярных макрофагов и эпителиальных клеток. Эти клетки участвуют в регуляции воспаления путем секреции медиаторов белковой природы – цитокинов и хемокинов. Высвобождающиеся медиаторы акти-

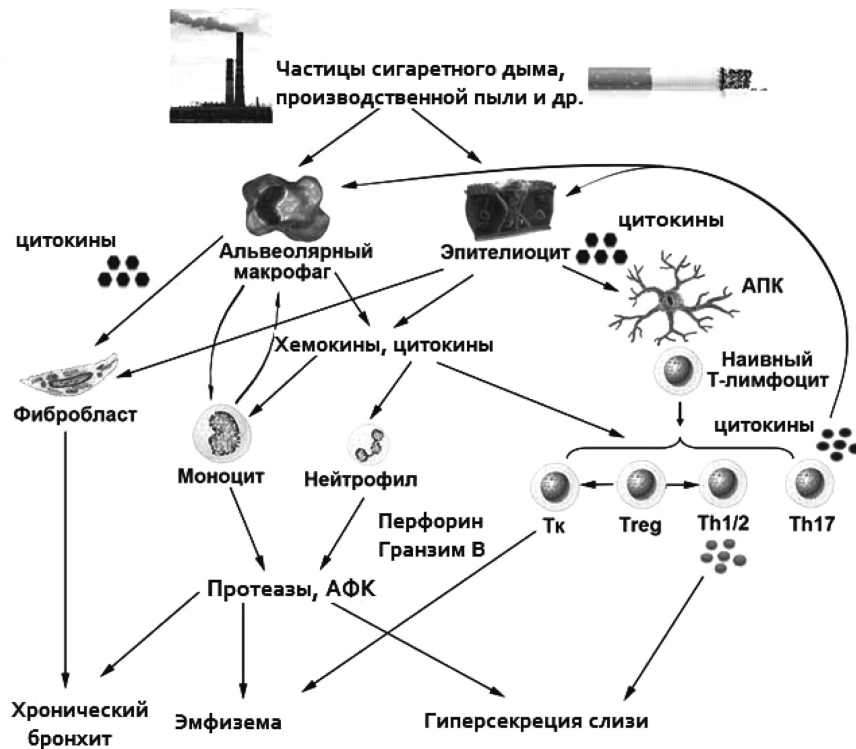


Рис. 1. Предполагаемая схема патогенеза ХОБЛ [3]

Условные обозначения: АПК – антиген-представляющая клетка; Тк – цитотоксический (CD8+) Т-лимфоцит; Th1/2 – Т-хелперы первого и второго типа; Th17 – Т-хелперы 17 типа.

вируют и привлекают из крови в очаг воспаления нейтрофилы, моноциты, дендритные клетки и лимфоциты. Секретируемые цитокины, в свою очередь, координируют работу клеток, вовлеченных в развитие ХОБЛ (рисунок).

К настоящему времени доказано участие в развитии и течении ХОБЛ хемокиновых молекул CXCL9, CXCL10, CXCL11, CXCL12, CCL5, и цитокинов TNF- α , IL-4, IL-6, IL-10. В структуре описанных молекулярных событий особое значение придается специфическому взаимодействию биологически активных лигандов белковой природы с рецепторами, расположенными на поверхности иммунокомпетентных клеток. Так, лиганд-рецепторное взаимодействие хемокинов CXCL9, -10 и CCL5 со своими рецепторами на поверхности лимфоцитов (CXCR3, CCR5) приводит к их направленной миграции в очаг воспаления [36]. Хемокины CXCL7 и CXCL8, связываясь с CXCR2-рецепторами, привлекают в дыхательные пути нейтрофилы и моноциты [2].

Роль цитокинов заключается не только в активации иммунокомпетентных клеток или индукции синтеза множества воспалительных медиаторов, но и в воздействии на структуру легких. Так, взаимодействие фактора некроза опухоли α (TNF- α) со своим рецептором приводит к активации нейтрофилов, моноцитов, гиперсекреции слизи эпителиальными клетками, а также к разрушению паренхимы легких через высвобождение протеаз [16]. В то же время, воздействие TNF- α на Т-лимфоциты

запускает образование в этих клетках интерлейкинов (IL-6, IL-1), хемокинов (CCL5, CXCL10) и молекул адгезии (ICAM-1, VCAM-1) [22, 31]. Также предполагается участие TNF- α в цитолизе и апоптозе клеток альвеолярного эпителия [22]. Приведенные сведения наводят на мысль о том, что структурно-функциональные изменения любого из участников лиганд-рецепторного взаимодействия могут отразиться на поведении клеток, формирующих очаг повреждения легочной ткани.

В литературе имеются данные о количественных изменениях медиаторов и их рецепторов на поверхности клеток, принимающих участие в развитии воспалительной реакции при ХОБЛ. Так, было показано, что у курильщиков с ХОБЛ отмечается повышение в эпителиальном и подслизистом слоях легочной ткани концентрации клеток, содержащих рецепторы CXCR3 и лиганд CXCL10, по сравнению с некурящими людьми с ХОБЛ [32]. CXCL10, а также CXCL9 и CXCL11 – основные лиганды этого рецептора. Связываясь с CXCR3, они способствуют интегрин-опосредованной адгезии активированных Т-клеток к эндотелию и стимулируют производство цитокинов Т-хелперами 1 типа [43].

Взаимодействие лимфоцитов с интерлейкином-4 приводит к появлению на поверхности клеток еще одного рецептора – CXCR4 [34]. Лигандом для него служит вещество белковой природы CXCL12. Установлено, что воздействие сигаретного дыма приводит к возрастанию уровня CXCR4 фиброцитов

в 10 раз [27]. Подобные изменения наблюдаются и в период обострения у пациентов с ХОБЛ, что усиливает хемотаксическую миграцию в ответ на CXCL12 [18].

Получены аргументы в пользу того, что перемещение лимфоцитов в легкие у пациентов с ХОБЛ сопровождается появлением на мембране этих клеток еще одного хемокинового рецептора – CCR5 [1]. Лигандами CCR5 являются белки CCL2-CCL5, CCL8, CCL11, CCL13 и CCL14. Уровень CCL2 и CCL13, образующихся макрофагами, увеличен у пациентов с ХОБЛ по сравнению со здоровыми людьми [19]. Также для курящих и бросивших курить пациентов с ХОБЛ характерно более высокое количество в крови Т-лимфоцитов, содержащих CCR5, по сравнению со здоровыми курильщиками [20]. Выраженность повышения концентрации CCR5 в легочной ткани коррелировала с тяжестью заболевания [25].

Развитие и течение ХОБЛ имеет тесную связь с изменением концентрации некоторых про- и противовоспалительных цитокинов в кровотоке. Причем, одни провоспалительные молекулы инициируют синтез макрофагами, лейкоцитами и нейтрофилами других провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-1) и хемокинов (CCL2-CCL5, CXCL8-CXCL12) [8]. Результатом взаимодействия этих цитокинов с их рецепторами является усиление интенсивности системного воспалительного ответа при ХОБЛ.

Действие противовоспалительных цитокинов направлено на ремоделирование легочной ткани, с одной стороны, путем вовлечения в процессы репарации макрофагов и фиброцитов, с другой – ингибированием синтеза провоспалительных цитокинов, продуцируемых Т-хелперами 1 типа и другими клетками. Отмечено, что при ХОБЛ активность макрофагов снижена, что, в свою очередь, уменьшает репаративные процессы в альвеолярной ткани [4]. Таким образом, создаются условия для неуклонного прогрессирования болезни.

Так, было продемонстрировано, что хроническая обструктивная болезнь легких сопровождается значительным снижением в крови уровня противовоспалительных цитокинов IL-4 и IL-10, а также повышением концентрации провоспалительного цитокина TNF- α и интерлейкина 6 (IL-6) [24, 26]. Причем последний обладает как про-, так и противовоспалительными эффектами.

Причину изменения количества рецепторов, расположенных на поверхности основного клеточного компонента воспаления – лимфоцитах, а также их лигандов усматривают в измененной экспрессии генов, кодирующих структуру этих образований. Предполагается, что измененная экспрессия обусловлена наличием полиморфизма этих генов. Гипотеза пока не получила подтверждения. Поэтому представляется актуальным изучение связи между генным полиморфизмом и измененной экспрессией выше-

названных компонентов белок-рецепторных взаимодействий, что дает возможность углубить имеющиеся представления о молекулярных событиях ХОБЛ.

Генный полиморфизм представляет собой существование нескольких аллельных вариаций вследствие возникновения точечных мутаций, в том числе, нередко затрагивающих один нуклеотид (SNP – от англ. Single Nucleotide Polymorphisms). SNP встречается в пределах кодирующих последовательностей генов, в некодирующих участках или в участках между генами. Подобный полиморфизм в участке молекулы ДНК, несущем генетическую информацию (гене), может изменить последовательность аминокислот белка, что приведет к изменению его функции. SNP некодирующих участков может влиять на генетический сплайсинг, деградацию мРНК и связывание транскрипционных факторов, тем самым, изменяя количество белка, но не меняя его свойств. Каждый полиморфизм имеет свой идентификационный номер (rs-обозначение), который позволяет однозначным образом сопоставлять данные о том или ином полиморфизме, полученные в независимых исследованиях.

Установлено, что точечные нуклеотидные полиморфизмы, а также другие мутации ДНК (делеции, инсерции) ассоциированы с развитием ряда мультифакториальных заболеваний, таких как сахарный диабет 1 и 2 типа, бронхиальная астма, онкологические заболевания. В немногочисленных работах показана важная роль полиморфизма генов хемокиновых рецепторов в формировании различных заболеваний органов дыханий.

В настоящее время изучено несколько вариантов мутаций гена CXCR3, а также степень их влияния на течение и развитие того или иного заболевания. Один из них характеризуется заменой гуанина (G) на аденин (A) в интронной области гена, кодирующего синтез рецептора, и локализован в Xq13.1 хромосоме. Соответственно, наличие в этом участке гуанина сопряжено с нормальным, или «диким» типом аллели, в то время как замена на адениловый нуклеотид – с наличием мутантной аллели. Предполагают, что экспрессия гена CXCR3, аллель которого содержит аденин в области интрона, снижена [10]. Между тем, более высокая экспрессия CXCR3 в клетках, несущих аллель G, сопряжена с лучшей восприимчивостью к хемокинам и цитокинам и, следовательно, с большей выраженностью воспалительного ответа [10].

Сведений о роли данной мутации в развитии ХОБЛ нет, но обследование пациентов с бронхиальной астмой показало наличие корреляции между снижением экспрессии гена CXCR3 и наличием полиморфного варианта его аллели (rs2280964A), что, по мнению авторов, ведет к изменению ответа на хемокиновые и цитокиновые сигналы и, как следствие, к снижению хемотаксиса [10].

Ген, кодирующий структуру CXCR4 рецептора, расположен в 2q22.1 хромосоме и содержит 2 экзона, разделенных интронной областью. В 138 кодоне гена был найден однонуклеотидный полиморфизм rs2228014, характеризующийся заменой цитозина (C) на тимин (T) [40]. Функция этого полиморфизма остается пока неясной. Тем не менее, было отмечено, что у пациентов с ХОБЛ экспрессия мРНК для данного рецептора в эндотелиальных клетках снижена по сравнению с контролем [38].

Одной из широко известных мутаций CCR5 является делеция 32 пар оснований кодирующего этот рецептор гена (CCR5del32). Известно, что она приводит к нарушению адгезивных свойств кодируемого ею рецептора в Т-лимфоцитах. Делеция расположена в положении 3p21.31 и соответствует зоне кодирования второй петли трансмембранного белка. Ее наличие приводит к сдвигу рамки считывания и вызывает преждевременное окончание трансляции. Образующийся белок лишен трех трансмембранных сегментов. Такой рецептор изменяет свою функцию у носителей-гомозигот из-за модификации его белковой структуры, вследствие чего нарушается передача сигнала. У гетерозиготных носителей данной мутации отмечается снижение количества рецепторов более чем на 50% вследствие димеризации между рецепторами дикого и мутантного типов, что мешает транспорту CCR5 на поверхность клетки [30]. Частота мутантной аллели у европеоидов составляет 10–20%. У других рас она встречается исключительно редко [29].

Роль полиморфизма гена этого рецептора, вызванного мутацией CCR5del32, в нарастании его концентрации при ХОБЛ также не изучена. Тем не менее, такое исследование представляется перспективным, поскольку показано, что увеличение генетической частоты делеционной аллели ассоциировано с развитием рака легких, бронхиальной астмы (БА) [5]. Имеются сведения, что в слизистой оболочке носоглотки у практически здоровых некурящих добровольцев уровень мРНК для рецепторов CCR5 был максимальным, в то время как у здоровых курильщиков данный показатель был снижен [9]. Эти данные указывают на необходимость более полного исследования наличия связи между полиморфизмом CCR5del32 и риском развития ХОБЛ, а также статусом курения и особенностями течения этого заболевания.

Ген IL-4 локализован в длинном плече 5 хромосомы и содержит 4 экзона. Он располагается в непосредственной близости от генов других цитокинов Т-хелперов, таких как IL-5 и IL-13. Для гена IL-4 также характерен генетический полиморфизм. Наиболее значимым является rs2243250 (C589T). Данный полиморфизм наблюдается в промоторной области и характеризуется заменой цитозина на тимин. Для IL-4 rs2243250 было показано увеличе-

ние связывания фактора транскрипции при наличии полиморфной аллели T [42]. Таким образом, наличие T-аллели приводит к избыточной экспрессии гена IL-4 [37]. Было также продемонстрировано повышение активности IL-4, связанной с rs2243250 [12].

В литературе имеются данные, свидетельствующие в пользу большей подверженности лиц-носителей аллели T для гена IL-4 риску развития ХОБЛ [7]. Однако в другом исследовании было показано, что полиморфизм rs2243250 не связан с развитием этого заболевания [41].

IL-4 выполняет свою сигнальную функцию посредством связывания с рецептором. Ген рецептора IL4R расположен в локусе 16p12.1 и содержит 12 экзонов. 3–7 экзоны кодируют внеклеточный домен, в то время как 9 и 10–12 экзоны, соответственно, трансмембранный и внутриклеточный домены.

Среди большого числа полиморфизмов гена данного рецептора особый интерес исследователей вызывает rs1801275 (Gln551Arg), носительство которого ассоциировано с рядом мультифакторных заболеваний – бронхиальная астма, дерматит, токсический эпидермальный некроз. Этот вариант полиморфизма представляет собой результат замены аденина (A) на гуанин (G) в 12 экзоне, что приводит к образованию аргинина вместо глутамина в 551 положении цитоплазматического домена зрелого белка. Показано, что A аллель ассоциирована с функциональным усилением сигнализации и изменением специфичности связывания с рецептором сигналирующих молекул. Было продемонстрировано, что носители генотипа G/G более подвержены развитию ХОБЛ [14]. В связи с этим, полиморфизм rs1801275 представляет собой перспективный маркер изучения развития этого заболевания.

Цитогенетическое расположение IL-6 – 7p15.3. Промотор гена включает в себя многочисленные регуляторные сайты, позволяющие контролировать индукцию экспрессии гена, например, посредством глюкокортикостероидов и цАМФ. В гене расположен особо важный регуляторный сайт связывания универсального ядерного фактора транскрипции «каппа-би» (NF-κB). NF-κB отвечает за индукцию экспрессии интерлейкина-6 в клетке под влиянием интерлейкина-1 и фактора некроза опухоли-α, что объясняет повышенный уровень этого цитокина при хронических воспалительных заболеваниях. С другой стороны, стероидные гормоны, такие как эстрадиол или глюкокортикостероиды, ингибируют транскрипцию гена IL-6.

В кодирующей последовательности гена IL-6, а также в области промотора были найдены многочисленные однонуклеотидные полиморфизмы. Одним из наиболее часто встречающихся и изученных является rs1800795 (G174C). Он характеризуется появлением цитозина (C) в 174 положении промо-

тора вместо гуанина (G). У гомозиготных носителей «дикий» аллели G наблюдается повышение концентрации IL-6 [44]. Также показано, что среди пациентов с IV стадией ХОБЛ носители генотипа G/G встречаются на 12% чаще, чем среди пациентов со II и I стадиями [13].

В свою очередь, другие исследователи представили результаты, свидетельствующие о связи между наличием двух промоторных полиморфизмов IL-6 – G174C и G572C и повышенным уровнем этого цитокина в крови. Результаты проведенного мета-анализа показали значительно более высокий риск развития ХОБЛ у носителей полиморфизма G174C [33]. В дополнении ко всему, носительство этого SNP сопряжено с повышенным риском развития ХОБЛ у курильщиков [15].

Наряду с этими данными имеются результаты исследований, согласно которым не обнаружено существенных различий частоты полиморфизма rs1800795 у пациентов с ХОБЛ и здоровых людей [13]. Неоднозначность имеющихся сведений служит основанием для проведения в будущем более полного исследования полиморфизма rs1800795 интерлейкина-6 в развитии этого заболевания.

Выше уже упоминалось, что IL-10 также является одним из важнейших медиаторов в развитии ХОБЛ. Изучение транскрипции этого цитокина представляет особый интерес в связи с тем, что, участвуя в регуляции воспалительного ответа, он ингибирует синтез других цитокинов, таких как IL-6, TNF- α , IL-1.

Ген IL-10 расположен в локусе 1q32.1. В настоящее время в гене насчитывается около 194 полиморфизмов. Однако наиболее значимым является rs1800896 (A1082G). Он характеризуется заменой аденина (A) на гуанин (G) в промоторной области гена. Позиция промотора 1082 связана с негативной регуляцией продукции IL-2. Принимая во внимания это обстоятельство, можно предположить, что носительство аллели A приведет к увеличению продукции IL-2.

Наличие аллельного варианта G ассоциировано с высоким синтезом IL-10, в то время как аллель A приводит к снижению продукции IL-10 *in vitro* [11]. Частота встречаемости аллели G в европейской популяции достигает 30%. Нам встретилась только одна работа, в которой было описано наличие связи генотипа A/G с меньшей подверженностью развития ХОБЛ. При этом, носительство генотипа G/G ассоциировалось с повышенной восприимчивостью к развитию ХОБЛ [14].

Еще в 1996 г. Keatings V.M. и соавт. продемонстрировали присутствие TNF- α в высокой концентрации в мокроте пациентов с ХОБЛ [23]. Впоследствии эти данные были подтверждены, и установлено, что выраженность увеличения концентрации цитокина была большей в период обострения заболевания [17]. Причем, такая закономерность рас-

пространялась не только на концентрацию TNF- α в мокроте, но и в сыворотке крови [16]. Также отмечено увеличение продукции TNF- α моноцитами крови у пациентов с ХОБЛ [17]. Известно, что сочетание определенных аллелей в генах, кодирующих TNF- α , приводит к повышению продукции этого цитокина и является фактором риска БА и ХОБЛ [4].

Среди описанных полиморфизмов гена TNF- α (более 10) лишь rs1800629 (G308A), как полагают, может влиять на классический вариант молекулярного взаимодействия лиганда с рецептором. Это связано с тем, что появление аденина (A) вместо гуанина (G) в промоторной области влияет на изменение транскрипции и продукции TNF- α [4]. Показано, что у гетерозиготных носителей (A/G) продукция этого цитокина выше, чем у людей – носителей гомозиготной аллели G/G [4].

Сведения об ассоциации полиморфизма G308A TNF- α с ХОБЛ носят противоречивый характер. Было показано, что носительство полиморфного варианта гена связано с повышенной чувствительностью пациентов к ХОБЛ [31]. Однако другие исследователи не обнаружили корреляции между наличием полиморфизма G308A и риском развития ХОБЛ [14, 28]. Ввиду противоречивости имеющихся сведений, целесообразно проведение дальнейшей оценки полиморфизма rs1800629 в качестве диагностического маркера этого заболевания.

Резюмируя приведенную информацию, следует отметить, что на сегодняшний день совершенно очевидно, что лиганд-рецепторные взаимодействия обуславливают участие лимфоцитов в хроническом воспалении и развитии структурных изменений, которые происходят при ХОБЛ. Достигнуты успехи в выявлении цитокинов, хемокинов и их рецепторов, имеющих определенную роль в патогенезе этого распространенного во всем мире заболевания. Они продуцируются не только клетками легких – активными участниками воспалительного ответа, такими как альвеолярные макрофаги (TNF- α), нейтрофилы (IL-10, CXCL8) и Т-лимфоциты (IL-4, IL-6), но также эпителиоцитами, эндотелиоцитами (IL-6, IL-10) и фибробластами. Взаимодействуя с рецепторами на поверхности лимфоцитов, они привлекают клетки в воспалительный очаг, стимулируют в них метаболические процессы, результатом которых является склерозирование, эмфизема, гиперсекреция слизи.

Одной из причин измененной продукции лигандов и рецепторов являются структурные изменения генов. Количественные или структурные изменения белков, как результат полиморфизма генов, могут влиять на вероятность развития, течения и исход ХОБЛ. В частности, предполагается связь с тяжестью заболевания, степенью развития эмфиземы, частотой обострений.

В данной статье мы сосредоточили свое внимание на полиморфизмах генов, ответственных за на-

работку в иммунокомпетентных клетках пациентов с ХОБЛ патогенетически важных белков. Одни из них рецепторы, другие – лиганды. Сделана попытка на основании анализа данных литературы продемонстрировать перспективность оценки полиморфизма кодирующих их генов у пациентов с этим заболеванием. К сожалению, имеющаяся информация небогата, нередко противоречива. Но даже ее достаточно, чтобы сосредоточить дальнейшие усилия на выявлении их взаимосвязи с ХОБЛ с учетом фактора курения, выраженности воспалительного процесса, особенности течения заболевания. Это, как мы надеемся, будет способствовать не только пониманию молекулярных механизмов развития патологического процесса, но поможет в поиске маркеров прогноза и течения этого заболевания, средств его профилактики.

Литература

1. Кадушкин, А. Г. Молекулярно-клеточные механизмы развития хронической обструктивной болезни легких / А. Г. Кадушкин, А. Д. Таганович // Военная медицина. – 2012. – № 1. – С. 132–138.
2. Кадушкин, А. Г. Роль хемокинов в патогенезе хронической обструктивной болезни легких / А. Г. Кадушкин, А. Д. Таганович // Медицинский журнал. – 2012. – № 2. – С. 139–144.
3. Кадушкин, А. Г. Целесообразность и перспективы применения антицитокиновой и иммунокорректирующей терапии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / А. Г. Кадушкин, А. Д. Таганович, Н. Д. Таганович // Пульмонология. – 2013. – № 5. – С. 61–69.
4. Коненков, В. И. Структурные основы и функциональная значимость аллельного полиморфизма генов цитокинов человека и их рецепторов / В. И. Коненков, М. В. Смольникова // Медицинская иммунология. – 2003. – Т. 5, № 1–2. – С. 11–28.
5. Полиморфизм гена хемокинового рецептора CCR5 у больных atopической бронхиальной астмой и раком легкого / М. В. Флеминг [и др.] // Russian Journal of Immunology. – 2004. – Vol. 9, Sup. 1. – P. 12.
6. Пульмонология. Национальное руководство / А. Г. Чучалин [и др.]; под ред. А. Г. Чучалина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 960 с.
7. Роль генов цитокинов IL4 и TNF- α в развитии предрасположенности к бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких // А. Ю. Акпарова [и др.] // Молекулярно-генетические методы исследования в медицине и биологии. – Караганда: КарГМУ, 2012. – С. 15–22.
8. Черняев, А. Л. Воспаление при хронической обструктивной болезни легких: молекулярные основы / А. Л. Черняев, М. В. Самсонова // Consilium medicum. – 2008. – № 10. – С. 57–63.
9. Экспрессия мРНК некоторых хемокинов и их рецепторов в слизистой оболочке носоглотки у практически здоровых лиц / А. А. Бибкова [и др.] // Медицинская иммунология. – 2011. – Т. 13, № 6. – С. 617–622.
10. A common intronic variant of CXCR3 is functionally associated with gene expression levels and the polymorphic immune cell responses to stimuli / J. W. Choi [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2008. – Vol. 122, № 6. – P. 1119–1126.
11. An investigation of polymorphism in the interleukin-10 gene promoter / D. M. Turner [et al.] // Eur. J. Immunogenet. – 1997. – Vol. 24, № 1. – P. 1–8.
12. Association of an IL-4 gene haplotype with Graves disease in children: experimental study and meta-analysis / Y. J. Lee [et al.] // Hum. Immunol. – 2011. – Vol. 72, № 3. – P. 256–261.
13. Association of cytokines genes (IL1, IL1RN, TNF, LTA, IL6, IL8, IL10) polymorphic markers with chronic obstructive pulmonary disease / K. V. Danilko [et al.] // Mol. Biol. (Mosk). – 2007. – Vol. 41, № 1. – P. 26–36.
14. Association of cytokine gene polymorphisms with chronic obstructive pulmonary disease in Macedonians / D. Trajkov [et al.] // Iran. J. Allergy Asthma Immunol. – 2009. – Vol. 8, № 1. – P. 31–42.
15. Associations of IL6 polymorphisms with lung function decline and COPD / J. Q. He [et al.] // Thorax. – 2009. – Vol. 64, № 8. – P. 698–704.
16. Barnes, P. J. Mediators of chronic obstructive pulmonary disease / P. J. Barnes // Pharmacol. Rev. – 2004. – Vol. 56, № 4. – P. 515–548.
17. Barnes, P. J. Cellular and molecular mechanisms of chronic obstructive pulmonary disease / P. J. Barnes // Clin. Chest. Med. – 2014. – Vol. 35, № 1. – P. 71–86.
18. Blood fibrocytes are recruited during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease through a CXCR4-dependent pathway / I. Dupin [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2016. – Vol. 137, № 4. – P. 1036–1042.
19. Chemokine expression by small sputum macrophages in COPD / M. Frankenberger [et al.] // Mol. Med. – 2011. – Vol. 17, № 7-8. – P. 762–770.
20. Chemotactic mediators of Th1 T-cell trafficking in smokers and COPD patients / S. Brozyna [et al.] // COPD. – 2009. – Vol. 6, № 1. – P. 4–16.
21. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections / A. D. Lopez [et al.] // Eur. Respir. J. – 2006. – Vol. 27, № 2. – P. 397–420.
22. Chung, K. F. Cytokines in chronic obstructive pulmonary disease / K. F. Chung // Eur. Respir. J. – 2001. – Vol. 18, № 34. – P. 50s–59s.
23. Differences in interleukin-8 and tumor necrosis factor-alpha in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma / V. M. Keatings [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1996. – Vol. 153, № 2. – P. 530–534.
24. Emami, A. M., Role of Serum Interleukin 6, albumin and C-reactive protein in COPD patients / A. M. Emami, O. Zaerin // Tanaffos. – 2015. – Vol. 14, №2. – P. 134–140.
25. Eotaxin and CCR3 are upregulated in exacerbations of chronic bronchitis / V. Bocchino [et al.] // Allergy. – 2002. – Vol. 57, № 1. – P. 17–22.
26. Expression of interleukin (IL)-10, IL-17A and IL-22 in serum and sputum of stable chronic obstructive pulmonary disease patients / L. Zhang [et al.] // COPD. – 2013. – Vol. 10, № 4. – P. 459–465.
27. Fibrocyte recruitment along the CXCL12-CXCR4 axis plays an important role in smoke-induced emphysema / B. T. Garibaldi [et al.] // Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. – 2013. – Vol. 48, № 1. – P. 35–43.
28. Gene polymorphisms and chronic obstructive pulmonary disease / X. Wu [et al.] // J. Cell. Mol. Med. – 2014. – Vol. 18, № 1. – P. 15–26.

□ **Обзоры и лекции**

29. *Global distribution of the CCR5 gene 32-basepair deletion / J. J. Martinson [et al.] // Nat. Genet. – 1997. – Vol. 16, № 1. – P.100–103.*

30. *Homozygous defect in HIV-1 coreceptor accounts for resistance of some multiply-exposed individuals to HIV-1 infection / R. Liu [et al.] // Cell. – 1996. – Vol. 86, № 3. – P. 367–377.*

31. *Hornung, F. TNF- α -induced secretion of C-C chemokines modulates C-C chemokine receptor 5 expression on peripheral blood lymphocytes / F. Hornung, G. Scala, M. J. Lenardo // J. Immunol. – 2000. – Vol. 164, № 12. – P. 6180–6187.*

32. *Increased expression of the chemokine receptor CXCR3 and its ligand CXCL10 in peripheral airways of smokers with chronic obstructive pulmonary disease / M. Saetta [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2002. – Vol. 165, № 10. – P. 1404–1409.*

33. *Interleukin-6 gene –174 G>C polymorphism and chronic obstructive pulmonary disease risk: a meta-analysis / X. M. Xie [et al.] // Genetics and Molecular Researc. – 2015. – Vol. 14, № 3. – P. 8516–8525.*

34. *IL-4 induces functional cell-surface expression of CXCR4 on human T cells / P. Jourdan [et al.] // J. Immunol. – 1998. – Vol. 160, № 9. – P. 4153–4157.*

35. *Kanazawa, H. Vascular endothelial growth factor as a non-invasive marker of pulmonary vascular remodeling in patients with bronchitis-type of COPD / H. Kanazawa, K. Asai, S. Nomura // Respir. Res. – 2007. – Vol. 8, № 22. – P. 1–7.*

36. *Kim, V. New concepts in the pathobiology of chronic obstructive pulmonary disease / V. Kim, T. J. Rogers, G. J. Criner // Proc. Am. Thorac. Soc. – 2008. – Vol. 5, № 4. – P. 478–485.*

37. *Liu, S. Interleukin-4 rs2243250 polymorphism is associated with asthma among Caucasians and related to atopic asthma / S. Liu, T. Li, J. Liu // Cytokine. – 2012. – Vol. 59, № 2. – P. 364–369.*

38. *Liu, X. Human endothelial progenitor cells isolated from COPD patients are dysfunctional / X. Liu, C. Xie // Mol. Cell. Biochem. – 2012. – Vol. 363, №1–2. – P. 53–63.*

39. *Mathers, C. D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030 / C. D. Mathers, D. Loncar // PLoS Med. – 2006. – Vol. 3, №11. – e442 p.*

40. *Okuyama, K. M. Genetic Polymorphism and Expression of CXCR4 in Breast Cancer [Электронный ресурс] / K. M. Okuyama [et al.] // Anal. Cell. Pathol. (Amst). – Режим доступа: <http://www.hindawi.Com/journals/acp/2015/289510/>. – Дата доступа: 13.04.2015.*

41. *Polymorphisms of IL4, IL13, and ADRB2 genes in COPD / A. E. Hegab [et al.] // Chest. – 2004. – Vol. 126, № 6. – P. 1832–1839.*

42. *Rosenwasser, L. J. Promoter polymorphisms predisposing to the development of asthma and atopy / L. J. Rosenwasser, L. Borish // Clin. Exp. Allergy. – 1998. – Vol. 5, № 13. – P. 26–28.*

43. *The chemokine receptor CXCR3 is expressed in a subset of B-cell lymphomas and is a marker of B-cell chronic lymphocytic leukemia / D. Jones [et al.] // Blood. – 2000. – Vol. 95, № 2. – P. 627–632.*

44. *Two promoter polymorphisms regulating interleukin-6 gene expression are associated with circulating levels of C-reactive protein and markers of bone resorption in postmenopausal women / S. L. Ferrari [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2003. – Vol. 88, № 1. – P. 255–259.*

Поступила 5.05.2016 г.