

МРНТИ 34.23.02.

**М.А. Садвокасова, Б.Ә. Әзімханова, А.А. Арипова, А.Ю. Акпарова,  
Р.И. Берсимбай**

*Л.Н.Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті, Нұр-Сұлтан, Қазақстан  
(E-mail: mika94s@mail.ru)*

### **Өкпенің созылмалы обструктивті ауруының генетикалық және эпигенетикалық гетерогендігі**

**Аңдатпа:** Өкпенің созылмалы обструктивті ауруы (ӨСОА) – тыныс алу жүйесінің жаһандық созылмалы ауруы. Өкпеде патологиялық өзгерістердің қалыптасуы, бірінші кезекте, темекі түтінінің зиянды агенттердің тыныс алу жолдарына тигізетін әсерімен байланысты. ӨСОА-ның негізгі процесстердің белсендіруінен басқа, аурудың дамуына генетикалық детерминанттар мен эпигенетикалық регуляциясының бұзылуы, сонымен қоса. ДНҚ метилденуінің өзгеруі, гистондардың модификациясы және микроРНК-ның экспрессиясы маңызды рөл атқарады. Мақалада ӨСОА-ның генетикалық және эпигенетикалық аспектілері күрделі патогенезі бар біртекті емес ауру ретінде қарастырылады.

**Түйін сөздер:** өкпенің созылмалы обструктивті ауруы, генетикалық қауіптің факторлары, ДНҚ метилденуі, хроматиннің модификациясы, микроРНК.

DOI: <https://doi.org/10.32523/2616-7034-2020-131-2-15-22>

**Кіріспе.** Өкпенің созылмалы обструктивті ауруы (ӨСОА) өлімге әкеп соқтырудың жиілігі жоғары адамның кең таралған ауруларының қатарына жатады. Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымы СОӨА-дан аурулардан болатын өлім-жітім құрылым үлесі 2030 жылға қарай төртінші позициядан үшінші позицияға ауысу ықтималдығы туралы хабарлайды [1].

ӨСОА-қоршаған орта факторлары мен тұқым қуалайтын бейімділік маңызды рөл атқаратын мультифакториалды ауру [2]. Темекі түтіні, кәсіби зияндылық, атмосфералық поллютанттар, респираторлық трактінің инфекциялары ӨСОА сияқты бастамашы факторлардың ұзақ әсері созылмалы тыныс алу жеткіліксіздігінің үдемелі құбылыстарымен қайтымсыз бронхиалды обструкцияның дамуына әкеледі. Өкінішке орай, қазіргі уақытта ӨСОА емдеу стандарттары ауруды түрлендіретін терапияны ұсынбайды, және осыған орай генетикалық және патофизиологиялық механизмдерді терең түсіну жаңа терапевтік араласулар мен алдын алу стратегияларын әзірлеуге ықпал етеді [3]. Осы шолу ғылыми зерттеулердің соңғы нәтижелеріне негізделі отырып, ӨСОА генетикасы мен эпигенетикасын зерттеудегі жетістіктерін баяндауға арналған.

**ӨСОА патогенезі.** Қазіргі уақытта ӨСОА патогенезінің негізгі буындары белгілі, алайда ауру дамуының көптеген аспектілері түсініксіз. Тотығу стресс, протеазды-антипротеазды дисбаланс, жасушалық өлім мен қабынуға жауап беру ӨСОА патогенезінің аса маңызды рөл атқаратын негізгі процесстер болып табылады[4].

Сыртқы патогенді факторларға жауап ретінде шырышты бездердің көлемі мен мөлшерін ұлғаяуы, шырышты қабықтың қабынуы, эмфиземаның пайда болуы, альвеолдың ұсақ тыныс алу жолдарымен қосылуының бұзылуы, тыныс алу жолдарының саңылауында қабыну экссудаты түрінде пайда болатын бронх-өкпе аппаратының елеулі өзгерістері байқалады. Сондай-ақ мукоцилиарлық жетіспеушілік дамиды, антиоксиданттық және инфекцияға қарсы қорғаныс төмендейді, бронхта созылмалы, мезгіл-мезгіл асқынатын жұқпалы үдерістің дамуына ықпал етеді. Қабыну реакциясына нейтрофилдер, макрофагтар және Т-лимфоциттер, әсіресе CD8+-жасушалар барлық иммундық жасушалық элементтер басымдықпен қатысады. Созылмалы қабыну бронхтар мен өкпе паренхимасының қайтымсыз патологиялық өзгерістеріне алып келетін дәнекер-тоқпалы матрикс тұтастығының бұзылуына ықпал етеді [5].

Тұқым қуалайтын бейімділік ӨСОА даму қауіпінің негізгі ішкі факторы болып табылады және иммунологиялық реактивтілік, өкпенің өсуі мен даму ерекшеліктерімен тығыз байланысты [6].

**ӨСОА генетикасы.** ӨСОА генетикалық негіздері көп жылдар бойы бүкіл әлемде кең ауқымды зерттеулердің объектісі болып табылады. Көптеген мультифакториалды аурулар сияқты ӨСОА кезіндегі генетикалық бейімділік факторларын және патогенетикалық механизмдерді анықтау белгілі бір қиындықтарға ие. Көбінесе, ауру сипатының түрлігіне байланысты. Өртүрлі фенотиптік белгілер күрделі қиылысатын немесе қиылыспайтын генетикалық желілермен жанама болуы мүмкін. Қазіргі заманғы диагностикалық технологияларды, мысалы, компьютерлік томографияны қолдана отырып, жекелеген фенотиптік көріністерді дәл өлшеу генотип-фенотиптік корреляцияларды нақты анықтауға мүмкіндік береді [7].

Ерте генетикалық тәсілге ӨСОА отбасында кездесуінің ерекшеліктерін зерттеу, егіздік және сегрегациялық зерттеулер кірді. ӨСОА ерлі-зайыптыларға қарағанда ата-аналар мен балалар немесе аға-інілер мен апа-қарындастар арасындағы анық корреляцияны көрсететіндігі анықталды. Егіздік зерттеулер мен сегрегациялық талдау ӨСОА-ға генетикалық сезімталдық аздаған әсері бар көптеген гендермен, сондай-ақ ауруға елеулі үлесі бар бірнеше гендермен байланысты деп болжауға мүмкіндік берді [8].

Тіркесіп талдауға қосымша отбасында ӨСОА гендерінің полиморфты нұсқаларының ассоциацияларын зерттеу кең таралған. Өкпенің созылмалы обструктивті ауруларының қаупін арттыратын алғашқы мутациялардың бірі альфа-1-антитрипсинді (ААТ) кодтайтын SERPINA1 генінде анықталған [9]. ААТ- бауырда синтезделетін ақуыз, ферменттерді инактивациялауға қатысады. Оның негізгі функциясы қабынуға және зақымдануға жауап ретінде нейтрофилдер арқылы синтезделген эластазадан өкпені қорғау болып табылады. Эластаза- протеолитикалық белсенділігі бар ферменттер тобы, өкпеде көп мөлшерде кездесетін серпімді талшықтар түзетін дәнекер тініндегі фибрилярлы ақуыздарды гидролиздейді [10]. ААТ-нің жетіспеушілігі байқалған жағдайда, эластазаның концентрациясы артып, өкпе тіндерін жойылуына эмфиземаға әкеліп соғады. ААТ эластазадан басқа, 3 (PR3) протеиназасын және G катепсинін; калликреиндерді, матриптазаны, каспазаны-3 және ADAM-17 қоса басқа серин протеиназаларын тежейді [11].

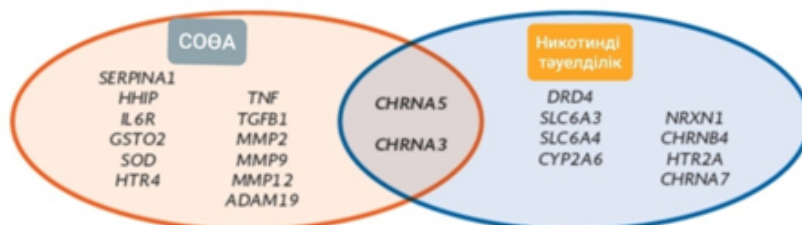
ААТ тапшылығы альвеол мен ұсақ тыныс алу жолдарының үдемелі бұзылуын туындатады және ӨСОА кезінде дамитын протеазды/антипротеазды теңгерімсіздіктің негізгі компоненті болып табылады. Осылайша, генетикалық мутациядан себеп болуы мүмкін ААТ жүйелік тапшылығы бауыр қызметінің бұзылуына және өкпе деструкциясымен бірге жүретін өкпенің созылмалы ауруларына әкеледі [12].

ӨСОА-ның кандидаттық гендерінің бастапқы зерттеулері көп үміт күттіретін болса да, көптеген нәтижелер келесі талдауларда қайталанбады. Сонымен қатар, анықталған ассоциациялар барлық геном -  $p < 5 \times 10^{-8}$  үшін статистикалық маңыздылық деңгейіне сирек қол жеткізді, сондай-ақ көптеген елеуетті гендер мета-талдауларда зерттеулерді біріктіру кезінде маңызды бола алмады. Кандидат-гендерді зерттеу кезінде этникалық тиістілікті есепке алудың маңыздылығы атап өтіледі, өйткені көптеген нәтижелер тек бір этникалық топқа ғана тиесілі [13].

Кастальди және оның әріптестері 2009 жылға дейін ӨСОА-да кездесетін кандидат гендер ассоциацияның зерттеулеріне мета-талдау жүргізді. Олар 3 немесе одан да көп тәуелсіз популяцияларда зерттелген 27 нұсқаны анықтады. Бұл зерттеуде статистикалық мәнділік глутатион-S-трансферазы 1 (GSTM1) генінің, ісік некрозы факторының генінің (TNF), бета-1 өсуінің өзгермелі факторының (TGFB1) генінің және 3 супероксиддисмутаза (SOD3) генінің нұсқалары үшін анықталды. Сезімталдықты бағалағаннан кейін тек GSTM1 локусы елеуетті ассоциациядан тұрақты қалды. Бұл зерттеу ӨСОА түрінде генетикалық нұсқаларды анықтау барысында үміткер гендерді талдаудың мүмкіндігі шектеулі екендігін көрсетеді [14].

"Бақылау-жағдай" зерттеулері жекелеген гендердің аурудың патофизиологиясына қатысуын анықтауға мүмкіндік береді, ал бүкіл геномның ассоциативті зерттеулері (GWAS) полигонды аурулардың генетикалық нұсқаларының барлық геномдық жиынтығын сәйкестендіреді. Когортты зерттеулерде ассоциациялардың едәуір көп саны генетикалық нұсқалар мен өкпе функциясының спирометриялық көрсеткіштері арасында табылған. ӨСОА-ғы ең маңызды гендер CHRNA3/5 (альфа 3/5 холинергиялық никотин рецепторы),

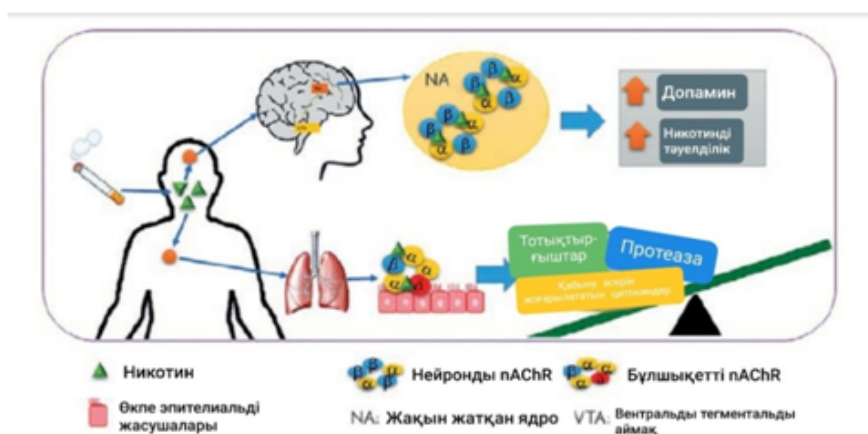
IREB2 (2 темір-сезімтал элементті байланыстыратын ақуыз), HHIP (Hedgehog-пен өзара әрекеттесетін ақуыз), FAM13A (13-а мүшесі сияқты отбасы) және AGER (рецепторларға тән ерекше гликозилдеудің кеңейтілген рецепторы) болып табылады (1-сурет). Олардың оң қауымдастығы бірнеше популяцияларда табылған, алайда бұл гендердің функционалдық маңыздылығын анықтау үшін қосымша зерттеулер жүргізу қажет. Оларды диагностикалық биомаркерлер немесе ӨСОА емдеу нысаналары ретінде пайдалану көзделеді [15].



Сурет 1 – Өкпенің созылмалы обструктивті ауруы және никотинге тәуелді, сондай-ақ екі патологияда байланыста болған негізгі гендер [16].

GWAS зерттеулері ӨСОА қаупіне әсер ететін 15q25 CHRNA3, CHRNA5 және IREB2 10-12., гендерді хромосомада анықтауға мүмкіндік берді. Никотин ацетилхолин рецепторы (ағылш. nACh-receptor) цетилхолинмен немесе никотинмен белсендірілген кезде синапстар арқылы нерв импульсін беруді қамтамасыз ететін цистеин ілгектері бар лиганд-тәуелді иондық арналар тобының мүшесі болып табылады. nAChrs никотиннің мінез-құлық әсерін реттейді (1-сурет). Мысалы, nAChr - CHRNA5 (rs16969968) генінің мутантты аллеліне ие темекі шегушілер осы аллелі жоқ темекі шегушілерге

қарағанда жиі темекі шегеді. Жиі темекі шегетін адамдарға темекі түтіні қарқынды әсер етуі нәтижесінде тыныс алу жолдарының эпителий қабаты функциясының бұзылуына және ӨСОА даму қаупін тудырады (2-сурет). Толық геномды ассоциативті зерттеулер, сондай-ақ CHRNA3/CHRNA5 локусы өкпе обырымен және басқа да аурулармен байланысы бар екендігі анықталды [17].



Сурет 2 – Никотин тәуелділігіне және өкпенің созылмалы обструктивті ауруларына никотин холинергиялық рецепторлардың қос қатысуы туралы ұсыныс [18].

ӨСОА-ға сезімталдық локусы 15 (15q25.1) хромосомада орналасқан және мРНҚ байланыстыру жолымен темір метаболизмін реттеуге қатысатын IRP2 - ақуызды кодтайтын ireb2 генінен тұрады. Темір гомеостазының қатты реттелуі қалыпты жасушалық функцияларды қолдау үшін ғана емес, сонымен қатар тотығу стресс және оның жоғары концентрациясы туындаған зақымдануларды болдырмау үшін де шешуші мәнге ие. Сау

темекі шегушілер мен ӨСОА диагнозы қойылған темекі шегушілердің өкпесінде темірдің бос атомдары жиналады, сол сияқты әуе поллютанттарының әсеріне ұшыраған адамдардан да байқалады. Бос темір атомдары артық болғанда, оттегінің белсенді формаларымен байланысып, ол өкпе жасушалары мен тіндерінің зақымдануына себеп болады [19].

Толық геномдық ассоциативті зерттеулер нәтижесінде 4 хромосомада орналасқан ӨСОА-ға жоғары сезімталдық локустарын анықтауға мүмкіндік берді: 4Q22 (FAM13) және 4Q31 (HNP). СОӨА-да FAM13A генінде бір нуклеотидтік полиморфизмі (SNP) ең жоғары ассоциацияны көрсетті [20]. Бұл геннің функциясы әлі толық зерттелмеген болса да, fam13a гипоксияға жауап ретінде жасушалық сигналды беруге қатысады деп болжанады. Ең статистикалық маңызды бір нуклеотидтік полиморфизмдері Rho GTPase белсендіруші ақуыз (RhoGAP) доменінің төменгі аймағында интронды бөлігінде орналасқан[21]. ӨСОА қауіпі бар науқастардың өкпесінде FAM13A гені жоғары деңгейде экспрессияланады. Таяуда жарыққа шыққан мақалада FAM13A нөлдік тышқандардан қарағанда-түтіннен туындаған созылмалы эмфиземаға төзімді болып келетіні айтылған[22]. Сонымен қатар, fam13a 2A протеинфосфатазасымен өзара әрекеттесу жолымен катенин жолын құрайды және  $\beta$ -катениннің дегредациясына әкелетін гликогенсинтазинкиназа 3 $\beta$  белсенділігін реттеу үшін 2A протеинфосфатазасын толықтырады. Бұл нәтижелер fam13a  $\beta$ -Катенин сигналдық жолдарын тежей отырып, эмфиземаның дамуына тіндердің сезімталдығын арттыра алатынын көрсетеді. Ол жасушалар мен жасушалардың дифференциалдануын және жасушалардың пролиферациясын шектейді. FAM13A болмаған кезде  $\beta$ -катенин жолы қалпына келтіріледі, бұл темекі түтінінің әсерінен кейін өкпенің альвеолярлы эпителиалды жасушаларында өкпе репарациясының тиімді бағдарламасына әкеледі [23].

**ӨСОА эпигенетикалық ерекшеліктері.** Эпигенетикалық регуляция ӨСОА патогенезіне қатысатын гендердің белсенділігінің өзгеруінде маңызды рөл атқарады. Қазіргі уақытта анықталған эпигенетикалық механизмдер ДНҚ метилденуін, гистондардың метилденуін және ацетилденуін, сондай-ақ микроРНК экспрессиясын қамтиды. Эпигенетикалық модификациялар ДНҚ метилденуін, гистон ақуыздарының ковалентті модификациясын, микроРНК мен мРНК арасындағы өзара әрекеттесуді қосатын ковалентті емес байланыстардың пайда болуын қамтиды. Әдетте, CpG динуклеотидтеріндегі цитозиннің 5' жағдайындағы көміртегі метилденуге ұшырайды. ДНҚ метилденуі хроматиннің құрылымын өзгертіп, оның агрегациясына кластерлерге және транскрипциялық белсенділіктің жоғалуына әкеп соқтыруы мүмкін. Қарқынды темекі шегу тыныс алу жолдары жасушасындағы көптеген гендердің басқа да эпигенетикалық өзгерістерімен корреляцияланады. Бұл метилденумен, тіндегі репарацияның төмендеуі Сонымен қатар, бұл өзгерістер ӨСОА ауырлығымен байланысты болатынын көрсетті [24].

H3 және H4 гистон белоктардың ұштарындағы аминқышқылды қалдықтарының посттранскрипционды модификациясы хроматиннің әртүрлі коактиваторлар немесе корепрессорлар үшін қолжетімділігін анықтайды. Гистонды ацетилдеу гистонацетилтрансферазаның (НАТ) және гистондеацетилазаның (HDAC) деңгейлері мен белсенділіктерімен реттеледі. НАТ белсенділігінің артуы гистондардағы лизин қалдықтарының ацетилденуін және гендердің транскрипциясын арттырады, ал HDAC белсенділігінің артуы гендердің транскрипциясын теріс реттейді. Болжам бойынша, HDAC2 белсенділігінің ингибирлеуі ӨСОА кезінде бақылатын глюкокортикоидтарға төзімділікке әкеледі. Бұл ӨСОА науқастарынан алынған өкпе және макрофагтардың биоптаталарында HDAC2 белсенділігінің төмендеуі және гистондардың H2A, H2B, H3 және H4 ацетилдеуінің жоғарылауы анықталды [25].

Негізінен сателлитті бұлшықет жасушаларының дифференцировкасын басу арқылы ДНҚ метилденуімен қаңқа бұлшықет тінінің азаюын байланыстырады. ӨСОА науқастарындағы ДНҚ метилденуін зерттеу дифференциалды метилденудің локустары CHRM1, GLT1D1 және C10 немесе f11-де оқшауланғанын көрсетті, ал егер GWAS зерттеулерінің р-мәніне байланысты қарастырсақ, FRMD4A, THSD4 және C10 немесе f11 локустары ең маңызды екенін көрсетеді. Сондай-ақ, бұлшықеттердің дамуында микроРНК (miR) маңызды рөл атқарады, олардың көбі тін-спецификалық болып табылады. Белгілі болғандай, miR-1, miR-133 және miR-206 қаңқа

бұлшық еттерінде жиі кездеседі. MiR-133 бұлшықеттерді HDAC4-ке ықпал етеді, ал miR-133 миобластардың пролиферациясын ынталандырып және осылайша миотубулдың түзілуін бәсеңдетіп сарысуға жауап факторын ингибирлейді. ДНҚ-полимеразаны- $\alpha$  реттейтін MiR-206 миотубуланың P180 суббірлігі арқылы түзілуіне ықпал етеді. MiR-206 және miR-486 миобластардың дифференцировкасына ықпал етеді және осы микроРНК экспрессиясының ингибирленуі жасушалардың дифференцировкасын ұстай алатындығын көрсетті. Жоғарыда көрсетілген эпигенетикалық өзгерістер бұлшықет дисфункциясының негізгі факторларына және ӨСОА науқастарындағы бұлшықет массасының жоғалуына әсер етуі мүмкін [26].

Данг пен оның әріптестері өкпе тіндерінің үлгісіндегі miR-145-5p экспрессиясының деңгейін, сондай-ақ адам қалыпты бронхының эпителиалды жасушаларындағы (HBECS) апоптозының реттеуіш рөлін және темекі түтінінің сығындысы (CSE) әсерінен кейін болатын қабынуды зерттеді. Темекі шекпейтін адамдардан қарағанда темекі шегетін ӨСОА диагнозы бар немесе жоқ адамдардың өкпе тіндерінде айтарлықтай miR-145-5p экспрессиясы төмендегені анықтады. Алынған нәтижелердің негізінде авторлар CSE негізінде туындаған тыныс алу жолдарының эпителиалды жасушалардың қабынуы мен апоптоз процесі барысында miR-145-5p қорғаныс рөлін атқарады және көбінесе, NF- $\kappa$ B сигналдық жолын реттеуді деп болжады [27].

Као және оның әріптестері ӨСОА науқастарының перифериялық қанынан бөлініп алынған miR-183, miR-200b және miR-200c экспрессиясының жоғары деңгейін байқаған, бірақ ӨСОА ауырлығының әртүрлі дәрежелері арасында елеулі айырмашылықтарды байқалмаған. Олардың зерттеуі ӨСОА науқастарының перифериялық қанындағы miR-183 экспрессия деңгейінің жоғары болуы, өз кезегінде аурудың ауырлығын салыстырушы ВКС $\alpha$   $\beta$  1 (Ca<sup>2+</sup>-activated K<sup>+</sup> channel) экспрессиясының реттелуіне қатысуы мүмкін екенін көрсетті. Осыған орай, ВКС $\alpha$   $\beta$  1 және miR-183 ӨСОА-ын клиникалық диагностикалау және емдеу үшін перспективті биомаркерлер ретінде деп санауға болады [28].

Молина-Пинело және оның әріптестерімен жарияланған зерттеуде әр түрлі микроРНК (66 микроРНК) профилдер экспрессиясын сәйкестендірген және тапқан. miR-132 және miR-212 ӨСОА науқастарында белсендірілгендігін көрсетті; алайда темекі шегу статусы мен микроРНК экспрессиясының сипаты арасында айқын корреляция анықталған жоқ. Осыдан басқа, авторлар мРНК альфа1-антитрипсин мен miR-132-212 кластерінің экспрессиясы арасында теріс корреляция тапты. Осы мәліметтерге сәйкес альфа1-антитрипсин мРНК miR-132-212 кластері үшін нысан ретінде ұсынылған, ал оның тапшылығы ӨСОА дамуымен байланысты [29].

**Қорытынды.** ӨСОА-дамуына көптеген гендер мен эпигенетикалық факторлар қатысатын кешенді ауру. Алдыңғы зерттеулер эпигенетикалық механизмдердің олардың әртүрлі гендердің экспрессиясын модуляциялау қабілетіне байланысты ӨСОА патогенезінде маңызды рөл атқаратынын куәландырады. ӨСОА кезінде ДНҚ метилдеу паттерналары, хроматинді ремоделдеу және микроРНК экспрессиясының және науқастардың топшаларында өз ерекшеліктері бар. Темекі түтінінің немесе басқа да ауа ластағыштардың созылмалы әсері эпигенетикалық модификациялардың пайда болуын, өкпе тінінің жасушалық сәулегінің өзгеруін және эпителийдің дисфункциясын туындатуы мүмкін. ӨСОА науқастарындағы өкпе тініндегі эпигенетикалық бұзылыстарды одан әрі сәйкестендіру және осы деректерді науқастарды стратификациялау үшін арнайы биомаркерлерді анықтау және терапияның жаңа тәсілдерін әзірлеу мақсатында аурудың патофизиологиясын егжей-тегжейлі талдаумен салыстыру қажеттілігі бар.

## Әдебиеттер тізімі

- 1 May S., Li J. Burden of chronic obstructive pulmonary disease: Healthcare costs and beyond // *Allergy Asthma Proc.* - 2015. - Vol. 36 (1). - P. 4-10.
- 2 Huang X., Mu X., Deng L., Fu A., Pu E., Tang T., Kong X. The etiologic origins for chronic obstructive pulmonary disease // *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.* - 2019. - Vol. 14. - P. 1139-1158.
- 3 Berndt A., Leme A., and Shapiro S. Emerging genetics of COPD // *EMBO Mol Med.* - 2012. - Vol. 4(11). - P. 1144-1155.

- 4 Jo S.Y., Lim M. N., Han Y.J., and Kim W. J. Epidemiological study of PM2.5 and risk of COPD-related hospital visits in association with particle constituents in Chuncheon, Korea // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* - 2018. - Vol. 13. - P. 299-307.
- 5 Воронина Л. П. Хроническая обструктивная болезнь легких в практике гериатра. // *Медицинские новости.* - 2014. - №3. - С. 17-22.
- 6 Spirometry for health care providers // *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)* -2016. -P.2-6 [Электронды? ресурсы] URL: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2016/04/GOLDSpirometry-2010.pdf>. (К?ні: 15.01.2020).
- 7 Kim V. and Criner G.J. The Chronic Bronchitis Phenotype in COPD: Features and Implications // *Curr Opin Pulm Med.* - 2015. - Vol. 21(2). - P. 133-141.
- 8 Berndt A., Leme A., and Shapiro S. Emerging genetics of COPD // *EMBO Mol Med.* - 2012. - Vol. 4(11) - P. 1144-1149.
- 9 Greene C.M., Marciniak S.J., Teckman J., Ferrarotti I. et al. ?1-antitrypsin deficiency // *Nature Reviews Disease Primers.* - 2016. - P. 28 - 2.
- 10 Alpha-1 antitrypsin // From Wikipedia, the free encyclopedia -2004- P.1-2 [Электронды? ресурсы] URL: <https://en.wikipedia.org/wiki/Alpha-1-antitrypsin>. (К?ні: 17.01.2020).
- 11 Berndt A., Leme A., and Shapiro S. Emerging genetics of COPD // *EMBO Mol Med.* - 2012. - Vol. 4(11). - P. 1150-1155.
- 12 Kass I., Knaupp A.S, Bottomley S.P., Buckle A.M., Biophys J. Conformational properties of the disease-causing Z variant of ?1-antitrypsin revealed by theory and experiment // *National Center for Biotechnology Information.* - 2012. - Vol. 102(12). - P. 2856-65.
- 13 Reinhold D., Morrow J.D., Jacobson S. et al. Meta-analysis of peripheral blood gene expression modules for COPD phenotypes // *Plos one.* - 2017. - Vol. 12(10). - P. 1-20.
- 14 Hardin M. and Silverman E.K. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Genetics: A Review of the Past and a Look Into the Future // *Chronic Obstr Pulm Dis.* - 2014. - Vol. 1(1). - P. 33-46.
- 15 Cho M.H., Boutaoui N., Klanderma B. J. et al. Variants in FAM13A are associated with chronic obstructive pulmonary disease // *Nature Genetics.* - 2010 - Vol. 42(3). - P. 200-202.
- 16 Rubio G.P., Lanus E.C., Cupertino P. et al. Role of Genetic Susceptibility in Nicotine Addiction and Chronic Obstructive Pulmonary Disease // *Rev Invest Clin.* - 2019. - Vol. 71. - P. 36-54.
- 17 Hardin M., Zielinski J., Wan E.S. et al. CHRNA3/5, IREB2, and ADCY2 Are Associated with Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Poland // *Am J Respir Cell Mol Biol.* - 2012. - Vol. 47(2). - P. 203-208.
- 18 Rubio G.P., Lanus E.C. et al. Role of Genetic Susceptibility in Nicotine Addiction and Chronic Obstructive Pulmonary Disease // *Rev Invest Clin.* - 2019. - Vol. 71. - P. 36-54.
- 19 Zhou H., Yang J., Li D., Xiao J., Wang B. et al. Association of IREB2 and CHRNA3/5 polymorphisms with COPD and COPD-related phenotypes in a Chinese Han population // *Human genetics.* - 2012. - Vol. 57. - P. 738-746.
- 20 Cho M.H., Boutaoui N., Klanderma B.J., Sylvia J.S., Ziniti J.P. et al. Variants in FAM13A are associated with chronic obstructive pulmonary disease // *Nat Genet.* - 2010. - Vol. 42(3). - P. 200-2.
- 21 Kim W.J., Lim M.N., Hong Y., Silverman E.K. et al. Association of lung function genes with chronic obstructive pulmonary disease // *Lung.* - 2014. - Vol. 192(4). - P. 473-80.
- 22 Fineschi S., Cunto D.G., Facchinetti F., Civelli M. et al. Receptor for advanced glycation end products contributes to postnatal pulmonary development and adult lung maintenance program in mice // *National Center for Biotechnology Information* - 2013. - Vol. 48(2) - P. 164-71.
- 23 Malhotra R. and Vaarala O. Genetics Association and Epigenetic Changes in COPD // *Intech.* - 2017. - Vol. 23(9) - P. 2810-2819.
- 24 Wu D.D., Song J. et al. The potential for targeted rewriting of epigenetic marks in COPD as a new therapeutic approach // *Pharmacology Therapeutics.* - 2018. - Vol. 182. - P. 1-14.
- 25 Morrow J.D., Chase R.P., Parker M.M. et al. RNA-sequencing across three matched tissues reveals shared and tissue-specific gene expression and pathway signatures of COPD // *Respir Res.* - 2019. - Vol. 20 - P. 65.
- 26 Dang X., Yang L., Guo J. et al. miR-145-5p is associated with smoke-related chronic obstructive pulmonary disease via targeting KLF5 // *Chem Biol Interact.* - 2019. - Vol. 25(300) - P. 82-90.
- 27 Cao Z., Zhang N., Lou T. et al. microRNA-183 down-regulates the expression of BKCa?1 protein that is related to the severity of chronic obstructive pulmonary disease // *Hippokratia.* - 2014. - Vol. 18(4). - P. 328-32.
- 28 Pinelo S. M., Pastor M.D., Suarez R. et al. MicroRNA clusters: dysregulation in lung adenocarcinoma and COPD // *European Respiratory Journal.* - 2014. - Vol. 43. - P. 1740-1749.

**М.А.Садвокасова, Б.А.Азимханова, А.А.Арипова, А.Ю.Акпарова, Р.И.Берсимбай**

*Евразийский национальный университет им.Л.Н.Гумилева, Нур-Султан, Казахстан*

#### **Генетическая и эпигенетическая гетерогенность хронической обструктивной болезни легких**

**Аннотация.** Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – глобальное хроническое заболевание дыхательной системы. Формирование патологических изменений в легких в первую очередь связано с воздействием вредных агентов табачного дыма на эпителий дыхательных путей. Кроме активации ключевых процессов ХОБЛ, в развитии болезни

важная роль отводится генетическим детерминантам и нарушению эпигенетической регуляции, включая изменения метилирования ДНК, модификации гистонов и экспрессии микроРНК. В статье рассматриваются генетические и эпигенетические аспекты ХОБЛ как неоднородного заболевания со сложным патогенезом.

**Ключевые слова.** хроническая обструктивная болезнь легких, генетические факторы риска, метилирование ДНК, модификация хроматина, микроРНК.

М.А.Sadvokasova, В.А.Azimkhanova, А.А. Aripova, А.Ю. Акпарова, Р.И.Bersimbaev

*L.N. Gumilyov Eurasian National University, Nur-Sultan, Kazakhstan*

### Genetic and epigenetic heterogeneity of chronic obstructive pulmonary disease

**Abstract.** Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a global chronic disease of the respiratory system. The formation of pathological changes in the lungs is primarily associated with the impact of harmful chemicals of the tobacco smoke on the epithelium of the respiratory tract. In addition to the activation of key COPD processes, an important role in the development of the disease played by genetic determinants and disruption of epigenetic regulation, including changes in DNA methylation, histone modification, and microRNA expression. The article discusses the genetic and epigenetic aspects of COPD as a heterogeneous disease with a complex pathogenesis.

**Keywords.** chronic obstructive pulmonary disease, genetic risk factors, DNA methylation, chromatin modification, microRNA.

## References

- 1 May S., Li J. Burden of chronic obstructive pulmonary disease: Healthcare costs and beyond, *Allergy Asthma Proc*, 36 (1), 4-10 (2015).
- 2 Huang X, Mu X, Deng L, Fu A, Pu E, Tang T, Kong X. The etiologic origins for chronic obstructive pulmonary disease: *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 14, 1139-1158(2019).
- 3 Berndt A, Leme A, and Shapiro S. Emerging genetics of COPD, *EMBO Mol Med*. 4(11), 1144-1155(2012).
- 4 Jo S.Y, Lim M N, Han Y.J, Kim W. J. Epidemiological study of PM2.5 and risk of COPD-related hospital visits in association with particle constituents in Chuncheon, Korea, *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 13, 299-307 (2018).
- 5 Voronina L. P. Khronicheskaya obstruktivnaya bolezn legkikh v praktike geriatra [Chronic obstructive pulmonary disease in the practice of a geriatrician], *Meditinskiye novosti [Medical news]*, 3, 17-22(2014).
- 6 Spirometry for health care providers, *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)*, 2-6(2016) [Electronic resource] Available at: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2016/04/GOLD-Spirometry-2010.pdf>. (Accessed: 15.01.2020).
- 7 Kim V. and Criner G.J. The Chronic Bronchitis Phenotype in COPD: Features and Implications, *Curr Opin Pulm Med*, 21(2), 133-141(2015).
- 8 Berndt A, Leme A. and Shapiro S. Emerging genetics of COPD, *EMBO Mol Med*, 4(11), 1144-1149(2012).
- 9 Greene C.M, Marciniak S.J, Teckman J, Ferrarotti I. et al.  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency, *Nature Reviews Disease Primers*, 2, 28(2016).
- 10 Alpha-1 antitrypsin // From Wikipedia, the free encyclopedia, 1-2(2004) [Electronic resource] Available at: <https://en.wikipedia.org/wiki/Alpha-1-antitrypsin>. (Accessed: 17.01.2020).
- 11 Berndt A, Leme A. and Shapiro S. Emerging genetics of COPD, *EMBO Mol Med*, 4(11), 1150-1155(2012).
- 12 Kass I, Knaupp A.S, Bottomley S.P, Buckle A.M, Biophys J. Conformational properties of the disease-causing Z variant of  $\alpha$ 1-antitrypsin revealed by theory and experiment, *Biophys J*, 102(12), 2856-65(2012).
- 13 Reinhold D, Morrow J.D, Jacobson S. et al. Meta-analysis of peripheral blood gene expression modules for COPD phenotypes, *Plos one*, 12(10), 1-20(2017).
- 14 Hardin M. and Silverman E.K. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Genetics: A Review of the Past and a Look Into the Future, *Chronic Obstr Pulm Dis*, 1(1), 33-46(2014).
- 15 Cho M.H, Boutaoui N, Klanderman B. J. et al. Variants in FAM13A are associated with chronic obstructive pulmonary disease, *Nature Genetics*, 42(3), 200-202(2010).
- 16 Rubio G.P, Lanus E.C, Cupertino P. et al. Role of Genetic Susceptibility in Nicotine Addiction and Chronic Obstructive Pulmonary Disease, *Rev Invest Clin*, 71, 36-54(2019).
- 17 Hardin M, Zielinski J, Wan E.S. et al. CHRNA3/5, IREB2, and ADCY2 Are Associated with Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Poland, *Am J Respir Cell Mol Biol*, 47(2), 203-208(2012).
- 18 Rubio G.P, Lanus E.C. et al. Role of Genetic Susceptibility in Nicotine Addiction and Chronic Obstructive Pulmonary Disease, *Rev Invest Clin*, 71, 36-54(2019).
- 19 Zhou H, Yang J, Li D, Xiao J, Wang B. et al. Association of IREB2 and CHRNA3/5 polymorphisms with COPD and COPD-related phenotypes in a Chinese Han population, *Human genetics*, 57, 738-746(2012).
- 20 Cho M.H, Boutaoui N, Klanderman B.J, Sylvia J.S, Ziniti J.P. et al. Variants in FAM13A are associated with chronic obstructive pulmonary disease, *Nat Genet*, 42(3), 200-2(2010).
- 21 Kim W.J, Lim M.N, Hong Y, Silverman E.K. et al. Association of lung function genes with chronic obstructive pulmonary disease, *Lung*, 192(4), 473-80(2014).
- 22 Fineschi S, Cunto D.G, Facchinetti F, Civelli M. et al. Receptor for advanced glycation end products contributes to postnatal pulmonary development and adult lung maintenance program in mice, *National Center for Biotechnology Information*, 48(2), 164-71(2013).

- 23 Malhotra R. and Vaarala O. Genetics Association and Epigenetic Changes in COPD, Intech, 23(9), 2810-2819(2017).
- 24 Wu D.D, Song J. et al. The potential for targeted rewriting of epigenetic marks in COPD as a new therapeutic approach, Pharmacology Therapeutics, 182, 1-14(2018).
- 25 Morrow J.D, Chase R.P, Parker M.M. et al. RNA-sequencing across three matched tissues reveals shared and tissue-specific gene expression and pathway signatures of COPD, Respir Res, 20, 65(2019).
- 26 Dang X, Yang L, Guo J. et al. miR-145-5p is associated with smoke-related chronic obstructive pulmonary disease via targeting KLF5, Chem Biol Interact, 25(300), 82-90(2019).
- 27 Cao Z, Zhang N, Lou T. et al. microRNA-183 down-regulates the expression of BKCa<sub>v</sub>1 protein that is related to the severity of chronic obstructive pulmonary disease, Hippokratia, 18(4), 328-32(2014).
- 28 Pinelo S. M, Pastor M.D, Suarez R. et al. MicroRNA clusters: dysregulation in lung adenocarcinoma and COPD, European Respiratory Journal, 43, 1740-1749(2014).

**Авторлар туралы мәлімет:**

*Садвокасова М.А.*- 2 курс магистранты, Л.Н.Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті, Сатпаев көш. 2, Нұр-Сұлтан, Қазақстан.

*Әзімханова Б.Ә.*- 2 курс магистранты, Л.Н.Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті, Сатпаев көш. 2, Нұр-Сұлтан, Қазақстан.

*Арипова А.А.*- PhD докторанты, Л.Н.Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті, Сатпаев көш. 2, Нұр-Сұлтан, Қазақстан.

*Ақпарова А.Ю.*- м.ғ.к., жалпы биология және геномика кафедрасының доценті, Л.Н.Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті, Сатпаев көш. 2, Нұр-Сұлтан, Қазақстан.

*Берсимбай Р.И.*- б.ғ.д., ҚР ҰҒА академигі, жалпы биология және геномика кафедрасының меңгерушісі, Л.Н.Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті, Сатпаев көш. 2, Нұр-Сұлтан, Қазақстан.

*Sadvokasova M.A.* - 2nd year master's student, L.N. Gumilyov Eurasian National University, Satpayev str., Nur-Sultan, Kazakhstan.

*Azimkhanova B.A.* - 2nd year master's student, L.N. Gumilyov Eurasian National University, Satpayev str., Nur-Sultan, Kazakhstan.

*Aripova A.A.* - PhD student, L.N. Gumilyov Eurasian National University, Satpayev str., Nur-Sultan, Kazakhstan.

*Akparova A.Yu.* - candidate of medical sciences, Associate Professor of General biology and Genomics, L.N. Gumilyov Eurasian National University, Satpayev str., Nur-Sultan, Kazakhstan.

*Bersimbaev R.I.* - doctor of biology sciences, Academician of the National Academy of Sciences, Head of the Department of General Biology and Genomics, L.N. Gumilyov Eurasian National University, Satpayev str., Nur-Sultan, Kazakhstan.

*Редакцияға 14.04.2020 қабылданды*