

УДК 616-071+519.237.7

Чернюк Н.В.

## МАТЕМАТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ОСНОВНИХ ПАТОГЕНЕТИЧНИХ ЛАНОК ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

ДВНЗ „Івано-Франківський національний медичний університет”

З метою створення патогенетичної моделі розвитку хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) з наступною розробкою алгоритму диференційованого обстеження для індивідуалізації підходів до лікування, обстежено 180 хворих на ХОЗЛ та 40 практично здорових осіб відповідного віку. Для встановлення асоціацій антигенів груп крові систем АВ0 і резус із ХОЗЛ додатково проаналізовано 133 історії хвороб пацієнтів, а також результати лабораторних даних 1041 практично здорового жителя Прикарпаття. З метою визначення онтогенетичних особливостей спадкового апарату проведено цитогенетичне дослідження 78 осіб молодого, зрілого і похилого віку. Для виявлення провідних ланок патогенезу ХОЗЛ та з метою оцінки інформативності кожного з 38 клінічних, спірографічних, генетичних, біохімічних, імунологічних критеріїв проведено компонентний аналіз Factor loadings (Unrotated) кореляційних матриць між цими показниками в 180 хворих на ХОЗЛ. Власні числа показників засвідчили, що найбільший внесок у дисперсію вибірки склали три перші головні компоненти, відповідно 30,54; 9,89 і 7,16 %. Перший компонент названо „фактором функціональної єдності системного запалення і респіраторної дисфункції”. Другий компонент „морфофункціональної єдності бронхо-легеневої системи” об'єднує показники, які долучалися до формування підтримки запалення: структурно змінені елементи бронхіального дерева (епітеліоцити, нейтрофіли, еозинофіли, лімфоцити), що зумовили зниження респіраторної функції на рівні бронхіол. Третій компонент „генетичної детермінованості патогенетичних ланок ХОЗЛ” характеризується більшим внеском у дисперсію вибірки осіб, що не курили, показників хромосомних аномалій, асоціацій акроцентричних хромосом. Висновки. Патогенетична модель розвитку ХОЗЛ включає наступні механізми: розвиток запального процесу локального і системного характеру, порушення рівноваги у співвідношенні про- і протизапальних цитокінів, дисбаланс в системі оксидантно-антиоксиданти, посилення ендогенної інтоксикації організму, що супроводжується морфофункціональними змінами клітин бронхоальвеолярного вмісту та респіраторною дисфункцією. Невід'ємним компонентом патогенезу ХОЗЛ є ступінь структурного пошкодження генетичного апарату та епігенетичні модифікації геному.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, біохімічні, імуногенетичні, морфофункціональні показники, компонентний і факторний аналіз.

Публікація є фрагментом науково-дослідної роботи “Цитогенетичні механізми формування здоров'я населення та розробка заходів його покращення” (номер держреєстрації 01/3U000768), яка фінансується МОЗ України з коштів державного бюджету

### Вступ

Серед центральних проблем пульмонології вагоме місце займає хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), що зумовлено високою поширеністю, поліетіологічністю, тяжкістю перебігу, відсутністю нерідко бажаної ефективності лікування [3, 7]. Прогресивне зростання інвалідності в осіб працездатного віку, обтяжливий перебіг із втратою працездатності, спричинене даним захворюванням, збільшує тягар соціальних витрат в Україні та в усьому світі [6].

Тому великої актуальності набувають дослідження, присвячені аналізу факторів формування ХОЗЛ, ризику його виникнення для створення наукових засад профілактики [2, 7]. Необхідні роботи, спрямовані не лише на раннє виявлення захворювання, попередження рецидивів, прогресування процесу і можливих ускладнень, а й на збереження непорушеного здоров'я. Важливо не допустити або обмежити вплив чинників природного і соціального середовища, що можуть викликати патологічні зміни. Цінність таких робіт полягає в забезпеченні предиктивності – перед-

баченні генетичної схильності до особливостей перебігу ХОЗЛ задовго до його виникнення [5].

### Мета роботи

Створення патогенетичної моделі розвитку ХОЗЛ з наступною розробкою алгоритму диференційованого обстеження хворих для індивідуалізації підходів до лікування.

### Матеріали та методи дослідження

Обстежено 180 хворих на ХОЗЛ та 40 практично здорових осіб відповідного віку без наявних ознак захворювань респіраторного тракту та іншої патології внутрішніх органів. З метою встановлення асоціацій антигенів груп крові систем АВ0 і резус із ХОЗЛ додатково проаналізовано 133 історії хвороб пацієнтів, а також результати лабораторних даних 1041 практично здорового жителя Прикарпаття. Для визначення онтогенетичних особливостей спадкового апарату проведено цитогенетичне дослідження 78 осіб молодого, зрілого і похилого віку. Патоморфологію легень та мікроциркуляторного русла вивчено у

63 померлих від ХОЗЛ. Контролем були препарати легенів 20 померлих від цереброваскулярних хвороб, захворювань шлунково-кишкового тракту, психічних розладів, пов'язаних із вживанням алкоголю. Для статистичного аналізу отриманих даних використовували стандартні критерії  $\chi^2$  - квадрат та Фішера – Ірвіна за допомогою електронних таблиць MS Excel. Розрахункові формули робочого листа Excel були запрограмовані згідно рекомендацій [1]. Відношення шансів (Odds Ratio (OR)) та довірчі інтервали розраховували з використанням програми Epi Info 6. Компонентний і факторний аналіз здійснено за консультативної допомоги доцента кафедри статистичних досліджень Івано-Франківського технічного університету нафти і газу Каченка Ю.Ф.

### Результати та їх обговорення

Комплексним дослідженням анамнестичних, клініко-лабораторних, інструментальних, біохімічних, імуноцитогенетичних, молекулярно-генетичних, морфологічних характеристик виділено 38 кількісних показників для компонентного і факторного аналізу: 1 – об'єм форсованого видиху за першу секунду (ОФВ<sub>1</sub>); 2 – форсована життєва ємкість легень (ФЖЄЛ); 3 – ОФВ/ФЖЄЛ; 4-6 – максимальна об'ємна швидкість видиху (відповідно МОШ<sub>25</sub>, МОШ<sub>50</sub>, МОШ<sub>75</sub>); 7 – індекс хроматизації (ІХ); 8 – ядерцевий індекс (ЯІ); 9 – статевий хроматин (СХ); 10 – індекс патологічних ядер (ПЯ); 11 – мікроядерний індекс (МЯ); 12 – хромосомні аберації (ХА); 13 – асоціації акроцентричних хромосом (ААХ); 14 – концентрація трансформуючого фактора росту  $\beta 1$  (ТФР- $\beta 1$ ) у сироватці крові та 15 – у бронхо-альвеолярному вмісті (БАВ); 16-18 – концентрація інтерлейкінів (ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-17, ІЛ-22) у сироватці крові; 19-20 – концентрація середньо-молекулярних пептидів (СМП<sub>254</sub> і СМП<sub>280</sub>) у сироватці крові; 21-24 – рівень окисних модифікацій білків (відповідно ОМБ<sub>356</sub>, ОМБ<sub>370</sub>, ОМБ<sub>430</sub>, ОМБ<sub>530</sub>); 25 – тіобарбітурової кислоти активні похідні (ТБК-АП); 26 – дієнові кон'югати (ДК); 27-28 – концентрації трансферину (Т), церулоплазміну (Ц); 29-31 – концентрації сульфгідрильних груп (відповідно SH<sub>1</sub>, SH<sub>2</sub>, SH<sub>3</sub>) у сироватці крові; 32-37 – кількість нейтрофілів, макрофагів, лімфоцитів, еозинофілів, нормальних та патологічних епітеліоцитів у БАВ; 38 – проба на зворотність бронхіальної обструкції (БО).

За допомогою компонентного і факторного аналізу 38 показників здорових людей доведено генетично детерміновану єдність структурного і функціонального аспектів гомеостазу організму в нормі, які забезпечують адаптацію до мінливих

умов довкілля. Порушення такої сталості внутрішнього середовища (дизадаптації) спричиняють розвиток захворювань.

Для виявлення провідних ланок патогенезу ХОЗЛ та з метою оцінки інформативності кожного з 38 клінічних, спірографічних, генетичних, біохімічних, імунологічних критеріїв проведено компонентний аналіз *Factor loadings (Unrotated)* кореляційних матриць між цими показниками в 180 хворих на ХОЗЛ. Власні числа показників засвідчили, що найбільший внесок у дисперсію вибірки склали три перші головні компоненти, відповідно 30,54; 9,89 і 7,16 %. Саме вони знаходилися на зламі кривої графіку зміни дисперсій і піддавалися детальному аналізу. Перший компонент об'єднав усі параметри функції зовнішнього дихання (ФЗД), системи антиоксидантного захисту (АОС) – ТФ і SH-групи таСХ, величини яких обернено пропорційні. Визначився тісний взаємозв'язок між учасниками запального каскаду: збільшенням ступеня окисних модифікацій білків (ОМБ<sub>356</sub>, ОМБ<sub>370</sub>, ОМБ<sub>430</sub>), перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) – МДА, ДК, ендогенної інтоксикації організму (СМП<sub>254</sub>, СМП<sub>280</sub>), концентрацій ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-17, ТФР- $\beta 1$  сироватки крові і БАВ, кількістю нейтрофілів, макрофагів та наростанням ступеня тяжкості ХОЗЛ. Всі ці ознаки мали однакові від'ємні факторні навантаження і об'єднані в одну групу, тобто, додатково корелювали між собою. Тому перший компонент названо „фактором функціональної єдності системного запалення і респіраторної дисфункції”. Другий компонент об'єднав показники, які долучалися до формування підтримки запалення: структурно змінені елементи бронхіального дерева (епітеліоцити, нейтрофіли, еозинофіли, лімфоцити), що зумовили зниження респіраторної функції на рівні бронхіол. Це призвело до виснаження системи АОС та імунного статусу, що засвідчила взаємообернена залежність між вищеписаними ознаками та ТФ, всіма SH-групами. Тому другий компонент названо фактором „морфофункціональної єдності бронхолегеневої системи”. Виявлено три ділянки сумісної дії першого і другого факторів. Перша з них включала додатково корельовані між собою всі показники спірограми і кількість лімфоцитів периферійної крові. Друга – об'єднала взаємопов'язані ознаки ТФ, SH<sub>1</sub>-SH<sub>3</sub> з протилежними знаками факторних навантажень. Третя ділянка спільної дії включала МДА, ЦП, кількість нейтрофілів і макрофагів.

Таким чином, перший і другий фактори патогенетично пов'язані, оскільки зумовлюють морфофункціональну єдність системного запалення і респіраторної дисфункції.

Значний внесок у дисперсію вибірки склав третій компонент – „генетичної детермінованості функціонування патогенетичних ланок ХОЗЛ”. Він об’єднав структурні (МЯ, ХА) і функціональні (ІХ, ЯІ) характеристики спадкового апарату, їх вплив на ПОБ, ЦП, кініновий статус (ІЛ-1, ІЛ-17). У безпосередній близькості до ознак, що характеризують ФЗД, знаходилися індекси функціонування геному – ІХ та ЯІ. Оскільки останні визначають інтенсивність експресії генів – транскрипції і трансляції, можна припустити, що оптимальний рівень біосинтетичних процесів у клітині сприяє забезпеченню компенсаторних механізмів ФЗД при ХОЗЛ за умови достатнього рівня регуляції експресії генів, визначеного за ХА, СХ [4]. Окрім епігенетичних механізмів, формування каскаду запальних реакцій зумовлювали порушення структури ядра (МЯ, ХА, ААХ). Вирішальна роль у генетичній схильності до захворювання належить генним мутаціям (делеції гена глутатіон-S-трансфераз – GST). Останні гальмують регуляцію гомеостазу у відповідь на генотоксичні агенти екзо- і ендогенного походження. Важливим було те, що показники спірограми, ПОЛ, ПОБ і СМП безпосередньо контактували з цитогенетичними ознаками. Кількісне збільшення останніх вказує на ступінь структурного порушення спадкового апарату соматичних клітин, імуногенетичного статусу організму, посилює ендогенну інтоксикацію, впливає на ПОБ і ПОЛ. Важливе значення ПОБ у патогенезі ХОЗЛ підтверджено сумісною дією його показників (ОМБ<sub>356</sub> і ОМБ<sub>370</sub>) у межах першого і третього факторів.

Підтримка стабільності генотипу здійснюється через оптимальні епігенетичні механізми регуляції його функції, нормальний рівень ОМБ, ІЛ-17. Третій і перший фактори мали дві спільні ділянки, які характеризували зв’язок між ОФВ<sub>1</sub> і ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЄЛ, та між ОМБ<sub>356</sub> і ОМБ<sub>370</sub>, що вказує на важливе значення ПОБ у патогенезі ХОЗЛ.

Встановлено диференційні ознаки компонентів залежно від куріння. Так, у курців у патогенезі ХОЗЛ більший внесок у дисперсію вибірки за першим компонентом склали ОМБ, кількість нейтрофілів, лімфоцитів та еозинофілів у БАВ, істотнішими були порушення бронхіальної прохідності. У пацієнтів, що не курили, з усіх багатомірних даних дисперсія була значною для показників СМП, концентрацій ТФР-β1 у сироватці крові і БАВ. За величиною дисперсії кожного показника в межах другого компонента у курців з такими у некурців виявлено, що паління зумовлює вірогідніші структурні зміни слизової бронхів і зниження показників спірограми. Останнє може

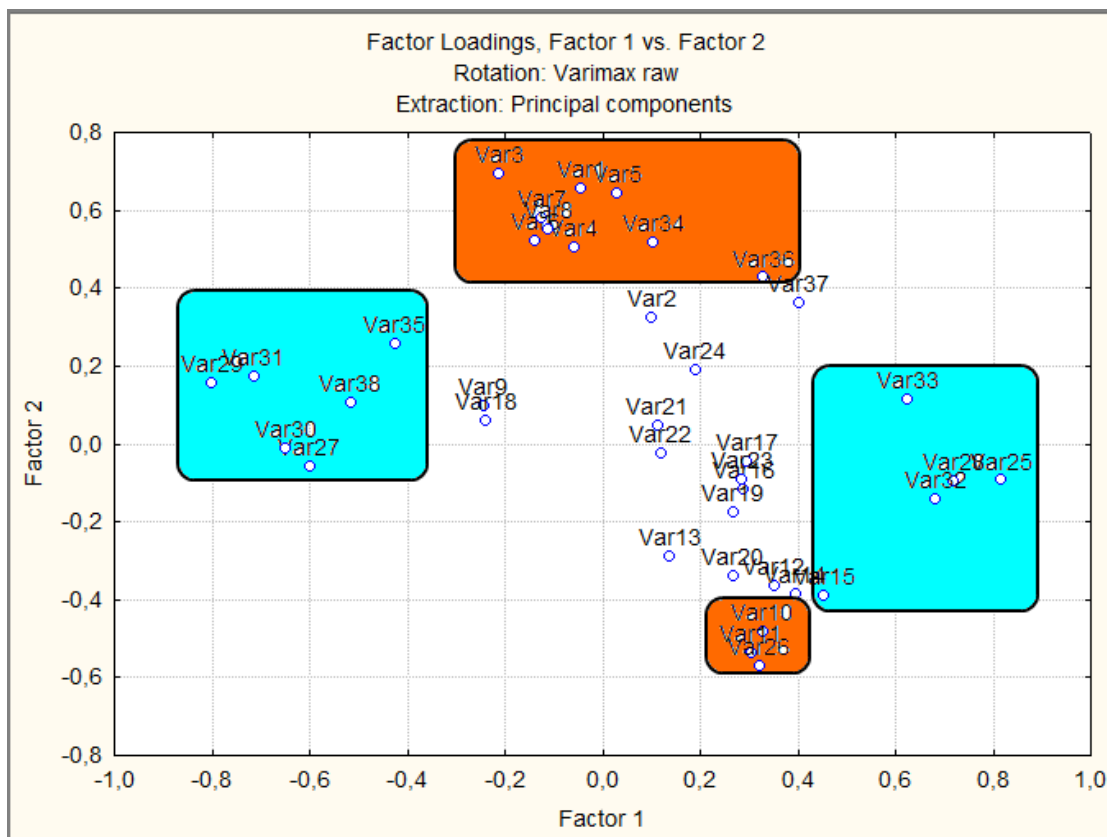
бути зумовлено наростанням концентрації МДА, ДК та зниженням показників АОС (ЦП, ТФ).

Третій компонент „генетичної детермінованості патогенетичних ланок ХОЗЛ” характеризувався більшим внеском у дисперсію вибірки осіб, що не курили, показників хромосомних аномалій (МЯ, ХА), ААХ. Отже, для не курців спадкова обтяженість більше виражена порівняно з такою в курців.

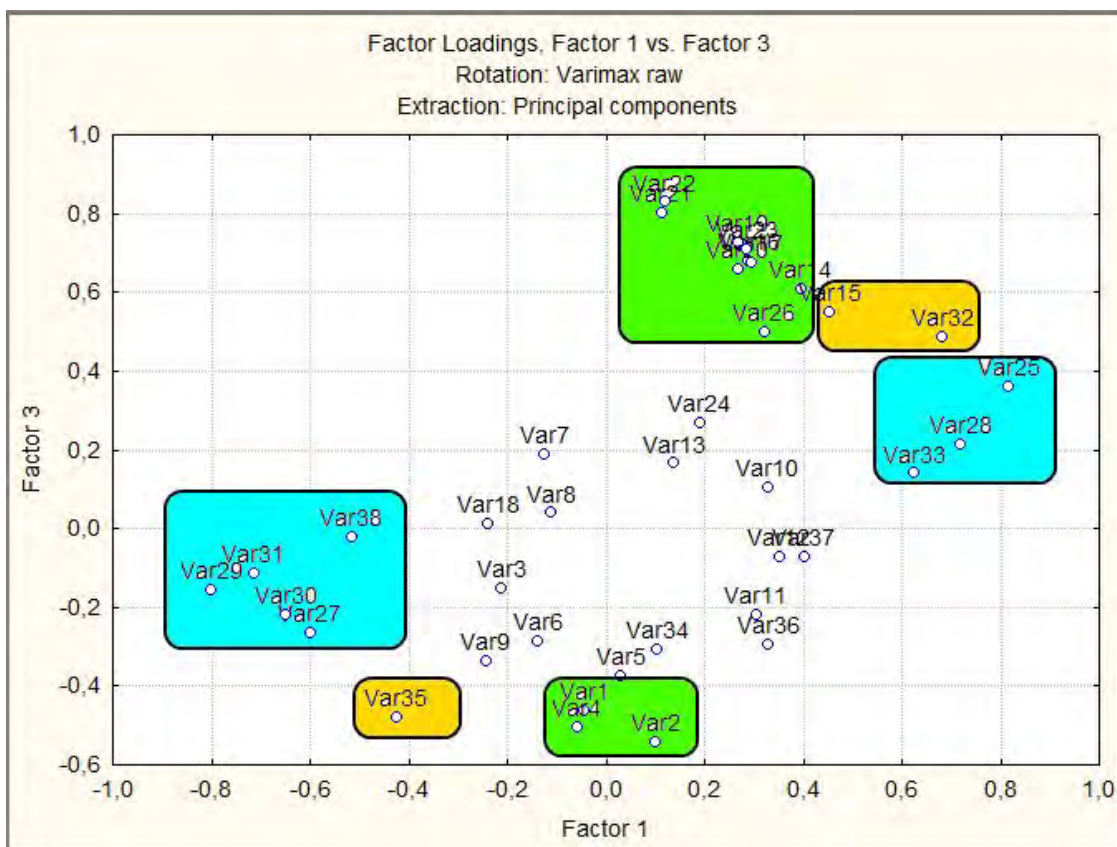
Для підтвердження обґрунтованості висновків щодо дії основних компонентів, виявлених при компонентному аналізі, використано метод факторного обернення – Varimax raw, який дав змогу отримати факторні навантаження всіх 38 показників. Цей метод також оперує з ортогональними факторами, як і вищеописаний Unrotated, але за відношенням до осей при факторному аналізі (на відміну від компонентного), вони повернуті так, щоб підкреслити високі навантаження для одних ознак і зменшити їх – для інших. Дисперсії трьох перших факторів вирівнялися, порівняно з такими при компонентному аналізі, а їх загальний внесок склав 47,60 % від дисперсії всієї вибірки даних. У результаті окреслення областей, що поєднують показники з високими навантаженнями, отримано класифікацію ознак подібну до такої за вищеописаним аналізом (Unrotated) з важливими доповненнями. Так, поле дії першого фактора додатково включило взаємозв’язки між структурними змінами бронхіальних епітеліоцитів та порушенням стабільності геному, визначеним за частотою ХА. Більші факторні навантаження цих ознак зареєстровано у курців. Це дало змогу розширити назву першого фактора, на відміну від першого компоненту – „фактор функціональної єдності системного запалення, нестабільності геному і респіраторної дисфункції” (рис. 1 а, б).

Другий фактор об’єднав показники структурно-функціонального стану геному, виявив обернені залежності між активністю реалізації спадкової інформації (ІХ, ЯІ), цілісністю ядерного апарату (ПЯ, МЯ), ступенем ендогенної інтоксикації організму та ПОЛ, що було характерним для третього компоненту при Unrotated аналізі. Водночас поле дії другого фактора захоплювало показники ФЗД та клітинного складу БАВ (рис. 1 а, в). З урахуванням вищезазначеного, його названо „фактором генетичної детермінованості функціонування патогенетичних ланок ХОЗЛ”.

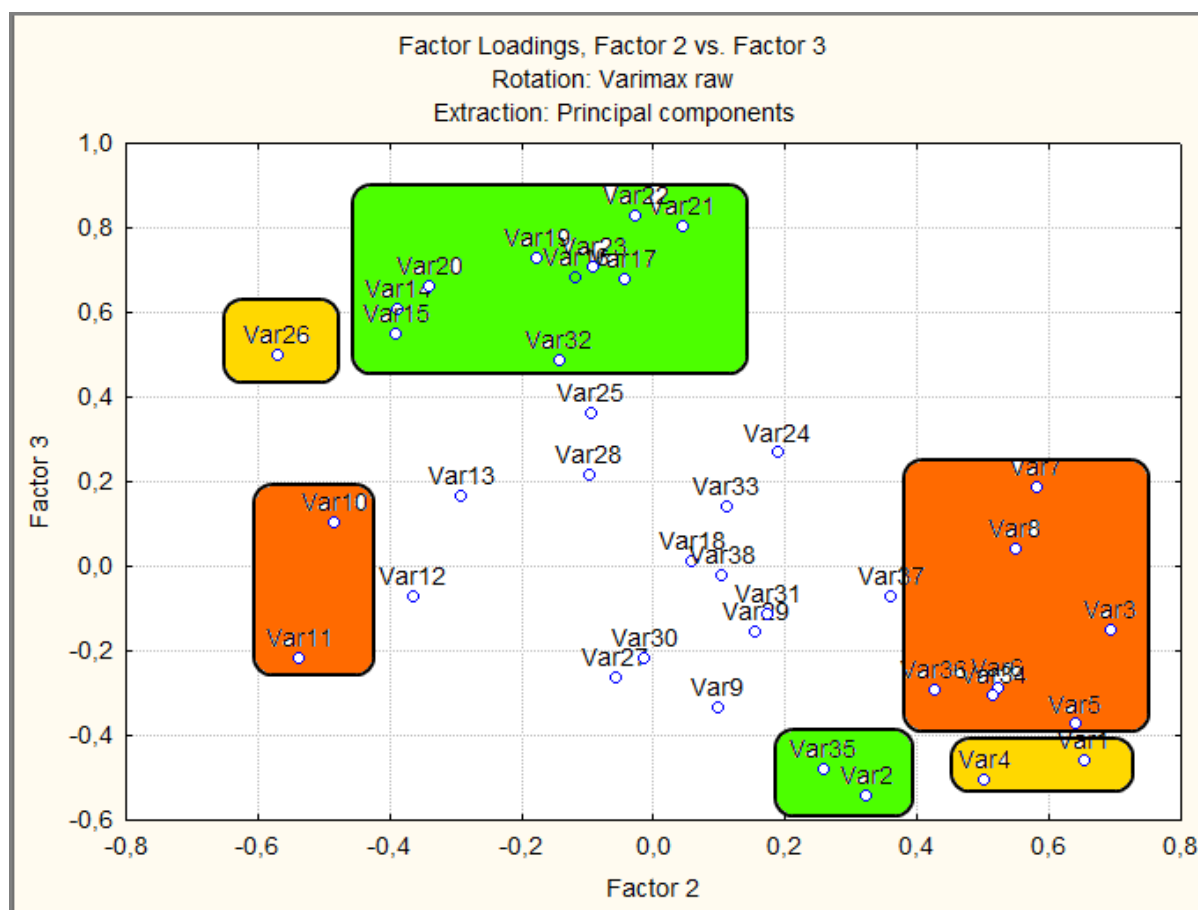
Показники третього фактора мали найвагомішу частку в дисперсії вибірки і об’єднували показники ФЗД, кінінового статусу, ендогенної інтоксикації організму, ПОЛ, ПОБ, АОС, клітинні елементи БАВ.



a



б



в

Рис. 1. Графічне зображення взаємозв'язків між першим і другим (а), першим і третім (б) другим і третім (в) факторами факторного аналізу (Varimax raw) 38 показників хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. Різними кольорами позначені поля дії факторів: синій – дія фактору 1; коричневий – дія фактору 2, зелений – дія фактору 3, жовтий – спільна дія двох факторів.

При цьому ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-17 об'єднані однаковим від'ємним знаком, що підтвердило їх синергічну дію. Показники структури і функції спадкового апарату суттєвого навантаження в межах третього фактору не мали. Тому цей фактор отримав назву „морфофункціональної єдності бронхо-легеневої системи, окисно-відновних процесів та кінінового статусу”.

Таким чином, отримані результати, довели вагоме значення запального процесу локального і системного характеру в патогенезі ХОЗЛ, дисбалансу в системі оксиданти-антиоксиданти і пов'язаного з цим посилення ендогенної інтоксикації організму, що супроводжувалося морфофункціональними змінами клітин БАВ та респіраторною дисфункцією. Суттєвим доповненням до сучасної концепції патогенезу ХОЗЛ є участь генетичного компонента у формуванні захворювання як мультифакторної патології [5]. При цьому ступінь структурного пошкодження генетичного апарату (від поліморфізму генів детоксикації ксенобіотиків до різних типів мікроядер) був рівнозначним з епігенетичними модифікаціями хроматину.

## Висновки

1. За результатами компонентного і факторного аналізу, доведено генетичну детермінованість розвитку ХОЗЛ як мультифакторної патології.

2. Патогенетична модель розвитку ХОЗЛ включає наступні механізми: розвиток запального процесу локального і системного характеру, порушення рівноваги у співвідношенні про- і протизапальних цитокінів, дисбаланс в системі оксиданти-антиоксиданти, посилення ендогенної інтоксикації організму, що супроводжується морфофункціональними змінами клітин БАВ та респіраторною дисфункцією.

3. Невід'ємним компонентом патогенезу ХОЗЛ є ступінь структурного пошкодження генетичного апарату (від поліморфізму генів детоксикації ксенобіотиків до різних типів мікроядер) та епігенетичні модифікації геному.

Перспективи подальших досліджень у даному напрямку полягають у визначенні головних факторів формування ХОЗЛ, поєднаного з серцево-судинною патологією.

### Література

1. Бабич П.Н. Применение современных статистических методов в практике клинических исследований. Сообщение третье. Отношение шансов: понятие, вычисление, интерпретация / П.Н. Бабич, А.В. Губенко, С.Н. Лапач // Український медичний часопис. – 2005. – № 2 (46). – С. 113–119.
2. Горovenko Н.Г. Роль поліморфізму генів GSTT1 і GSTM1 у прогнозуванні перебігу (формуванні схильності до ХОЗЛ / Н.Г. Горovenko, С.В. Подольська, Н.В. Чернюк // Український пульмонологічний журнал. – 2009. – № 4. – С. 45–49.
3. Дворецкий Л.И. Анемия у больных хронической обструктивной болезнью легких: коморбидность или системное проявление? / Л.И. Дворецкий // Пульмонология. – 2012. – № 2. – С. 5-11.
4. Ковалева О. А. Цитогенетические аномалии в соматических клетках млекопитающих / О. А. Ковалева // Цитология и генетика. – 2008. – № 1. – С. 58-62.
5. Наследственные болезни: национальное руководство / Под ред. Н.П. Бочкова, Е.К. Гинтера, В.П. Пузырева. – М. : ГЕОТАР-Медиа, 2012. – 936 с.
6. Островский М.М. Бронхообструкційний синдром: актуальні питання діагностики та лікування / М.М. Островський // Український пульмонологічний журнал. – 2011. – № 2. – С. 14–16.
7. Фещенко Ю.И. Новая редакция глобальной инициативы по ХОЗЛ / Ю.И. Фещенко // Український пульмонологічний журнал. – 2012. – № 2. – С. 6-8.

### Реферат

#### МАТЕМАТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ОСНОВНЫХ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ЗВЕНЬЕВ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Чернюк Н. В.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, биохимические, иммуногенетические, морфофункциональные показатели, компонентный и факторный анализ.

С целью определения патогенетической модели развития хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) с последующей разработкой алгоритма дифференцированного обследования для индивидуализации подходов к лечению, обследовано 180 больных ХОБЛ и 40 практически здоровых людей. Для определения ассоциаций антигенов групп крови систем АВ0 и резус с ХОБЛ дополнительно проанализировано 133 истории болезни пациентов, а также результаты лабораторных данных 1041 практически здорового жителя Прикарпатья. Для установления онтогенетических особенностей генетического аппарата проведено цитогенетическое исследование 78 людей молодого, зрелого и пожилого возраста. Для выявления основных звеньев патогенеза ХОБЛ и с целью оценки информативности каждого из выделенных 38 клинических, спиреографических, генетических, биохимических, иммунологических критериев проведен компонентный анализ *Factor loadings (Unrotated)* корреляционных матриц между этими показателями у 180 больных ХОБЛ. Собственные числа показателей засвидетельствовали, что наибольший вклад в дисперсию выборки составили три первых главных компонента, соответственно 30,54; 9,89 и 7,16 %. Первый компонент назван „фактором функционального единства системного воспаления и респираторной дисфункции”. Второй компонент „морфофункционального единства бронхо-легочной системы” объединил показатели, которые присоединялись к формированию поддержки воспаления: структурно измененные элементы бронхиального дерева (эпителиоциты, нейтрофилы, эозинофилы, лимфоциты), которые обусловили снижение респираторной функции на уровне бронхиол. Третий компонент „генетической детерминированности патогенетических звеньев ХОБЛ” характеризовался большим вкладом в дисперсию выборки пациентов, которые не курили, показатели хромосомных аномалий, ассоциаций акроцентрических хромосом. Выводы. Патогенетическая модель развития ХОБЛ включает следующие механизмы: развитие воспалительного процесса локального и системного характера, нарушения равновесия в соотношении про- и противовоспалительных цитокинов, дисбаланс в системе оксиданты-антиоксиданты, усиление эндогенной интоксикации организма, что сопровождается морфофункциональными изменениями клеток бронхоальвеолярного содержимого и респираторной дисфункцией. Неотъемлемым компонентом патогенеза ХОБЛ есть степень структурного повреждения генетического аппарата и эпигенетические модификации генома.

### Summary

#### MATHEMATICAL SUBSTANTIATION OF BASIC PATHOGENETIC COMPONENTS OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE Chernyuk N. V.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, biochemical, immunogenetic, morphofunctional parameters, component and factor analysis.

In order to determine the pathogenetic model of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with subsequent development of the algorithm for differentiation survey within the patient-centred treatment approaches, we examined 180 patients with COPD and 40 healthy persons. To determine the associations of blood group antigens of АВ0 and Rh systems with COPD additional 133 patient records were studied, as well as the results of laboratory finding of 1041 healthy residents of the Carpathian region. Pathogenetic model of the development of COPD includes the following mechanisms as the development of local and systemic inflammation, imbalance in the ratio of pro- and anti-inflammatory cytokines, imbalance in the oxidant-antioxidant system, increased endogenous intoxication, which is accompanied by morphological and functional changes in cells of bronchoalveolar discharges and respiratory dysfunction as well. An integral component of the COPD pathogenesis is the degree of structural damage of the genetic apparatus and epigenetic genome modification.