

**О. А. Жигальцова-Кучинская¹, Л. Н. Сивицкая², Н. Г. Даниленко²,
А. М. Жигальцов³, И. В. Нагорнов⁴, С. М. Метельский⁴**

¹Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск, Республика Беларусь

²Институт генетики и цитологии НАН Беларуси, г. Минск, Республика Беларусь

³Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно, Республика Беларусь

⁴432-й Главный военный клинический медицинский центр, г. Минск, Республика Беларусь

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ АЛЬФА-1-АНТИТРИПСИНА И РОЛЬ ЕГО ДЕФИЦИТА В ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ

Статья посвящена одному из ингибиторов сериновых протеаз – альфа-1-антитрипсину, его роли в организме человека, основным механизмам действия альфа-1-антитрипсина, состояния, обусловленного низким уровнем альфа-1-антитрипсина при различных мутациях гена PI.

➤ **Ключевые слова:** дефицит альфа-1-антитрипсина, хронические заболевания легких.

Введение

В силу того, что легкие и другие органы дыхания находятся на границе двух сред, они постоянно оказываются подверженными неблагоприятному влиянию вредных веществ, загрязняющих атмосферный воздух (атмосферные поллютанты, инфекционные агенты) и способствующих развитию заболеваний респираторного тракта. Добавив к этому активное или пассивное курение, профессиональные вредности, низкий социально-экономический статус пациента, становится понятным, что неблагоприятный генетический фон развития хронических патологии органов дыхания не избежать.

Наследственная предрасположенность является важным внутренним фактором риска развития таких заболеваний. Генетические механизмы формирования болезни легких в последние годы стали объектом широкомасштабных исследований во всем мире. Выявлено, что одной из причин хронических неспецифических заболеваний легких с развитием эмфиземы является альфа-1-антитрипсиновая недостаточность, обусловленная снижением соответствующего белка в сыворотке крови вследствие мутаций в гене *SERPINA1* [11].

Дефицит альфа-1-антитрипсина (ДА1АТ) – это одно из распространенных потенциально фатальных наследственных заболеваний у взрослых [17]. ДА1АТ представляет собой наиболее частое наследственное заболевание среди лиц европеоидной расы, характеризующееся низким уровнем альфа-1-антитрипсина (А1АТ) в сыворотке крови [13].

Бронхиальная астма – это наиболее частый диагноз у лиц со сниженным уровнем А1АТ, предшествующий диагнозу недостаточности А1АТ [9]. Общеизвестно, что эмфизема легких является следствием воспалительного процесса в дыхательных путях, важная роль в ее развитии отводится ДА1АТ. При ДА1АТ часто наблюдаются кашель, одышка, хрипы, что является поводом для установления диагноза: бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких [11]. При различных причинах и механизмах развития этих заболеваний у пациентов с ДА1АТ могут выявляться симптомы бронхиальной астмы. ДА1АТ и бронхиальная астма представляют собой два различных заболевания, хотя и могут сосуществовать. В ряде случаев симптомы заболевания при ДА1АТ схожи с симптомами бронхиальной астмы: одышка, кашель с выделением мокроты, хрипы [19]. Диагноз недостаточности А1АТ выставляется крайне редко. Причинами низкой выявляемости ДА1АТ являются: 1) заблуждение о низкой распространенности ДА1АТ; 2) ложное представление об обязательной клинической презентации каждого из заболеваний самостоятельными симптомами; 3) неверное мнение о том, что бронхиальная астма и ДА1АТ являются взаимоисключающими состояниями [4].

Общие сведения об А1АТ

А1АТ представляет собой низкомолекулярный гликопротеин, состоящий из 394 аминокислотных остатков и трех гидрокарбонатных цепей [3, 21, 10, 5, 2]. Свойства и функции молекулы А1АТ определяются сложным строением: тремя определенным образом упакованными β-структурами и реактивным центром, содержащим метионин [3, 5, 1]. А1АТ является ингибитором сериновых про-

теаз, относится к семейству серпинов (serpin – serinproteaseinhibitors) [1, 8, 14]. Основным субстратом для А1АТ служит эластаза нейтрофилов, выделяющаяся при защитных реакциях организма [5].

А1АТ, главным образом, продуцируется в рибосомальной эндоплазматической сети гепатоцитов. В меньших количествах А1АТ вырабатывается макрофагами, мононуклеарными фагоцитами, нейтрофилами, бронхиальным эпителием, альвеолоцитами, клетками кишечного эпителия, паренхимы почек [1, 7, 8, 16, 18, 2]. Секретируемый в плазму, А1АТ благодаря относительно низкой молекулярной массе (54 000–61 000 Да) распределяется по сосудам и с общим кровотоком попадает в легкие, диффундирует через эндотелиальные и эпителиальные клетки и обнаруживается на поверхности эпителия в количестве 10–15% от плазменного уровня [18].

В печени в эндоплазматической сети гепатоцитов синтезируется неактивный предшественник А1АТ, состоящий из 418 аминокислотных остатков. Путем протеолитического отщепления N-концевых пептидов образуется активная форма А1АТ. В дальнейшем активный гликопротеин секретируется в кровь [2, 1, 4]. А1АТ относится к быстро синтезируемым белкам: время его синтеза занимает не более 90 минут [1].

Механизм взаимодействия А1АТ с протеазами

Взаимодействие А1АТ с протеазой начинается с того, что она подвергается атаке метионин реактивного центра ингибитора антитрипсина [1]. Остаток метионина реактивного центра А1АТ служит «приманкой» для фермента. Образовавшийся комплекс претерпевает конформационные изменения, в результате которых протеаза погружается вглубь молекулы А1АТ, и в дальнейшем инактивируется [16]. Этот процесс напоминает захлопывание «мышеловки». Комплекс протеаза-ингибитор распознается рецепторами печеночных клеток и элиминируется из циркуляции [16], подвергаясь лизосомальной деградации [8].

Генетический полиморфизм А1АТ

За продукцию А1АТ отвечает ген, расположенный на хромосоме 14q32.1, называемый *SERPINA1* (serpinpeptidaseinhibitor, clade A) или *PI* (proteinaseinhibitor) [3]. Ген высоко полиморфен: известно более 500 его аллельных вариантов, из них около 30 имеют клиническое значение [13]. Наследование осуществляется по законам Менделя аутосомно-рецессивно [28] или кодоминантно [7].

Буквенная номенклатура аллелей основана на электрофоретической подвижности молекул А1АТ [7]. Нормальный белок имеет среднюю миграционную способность и обозначается буквой *M*. *Z*-А1АТ менее подвижен. При наследовании *PI-null* аллелей ни в плазме, ни на электрофореграмме обнаружить белок не удастся [1, 8].

В табл. 1 приведены наиболее часто встречающиеся фенотипы и соответствующие уровни А1АТ [5].

Таблица 1

Значения А1АТ в крови при различных генотипах

| Генотип | Концентрация А1АТ | |
|------------------|-------------------|----------|
| | г/л | мкмоль/л |
| <i>MM</i> | 1,03 | 20–39 |
| <i>MS</i> | 1,00–1,80 | 19–35 |
| <i>SS</i> | 0,70–1,05 | 14–20 |
| <i>MZ</i> | 0,66–1,20 | 13–23 |
| <i>SZ</i> | 0,45–0,80 | 9–15 |
| <i>ZZ</i> | 0,10–0,40 | 2–8 |
| <i>Null-null</i> | 0 | 0 |

Следствием полиморфизма гена *PI* являются разнообразные механизмы развития недостаточности А1АТ, изменение уровня А1АТ в крови и его функциональной активности [1, 6, 4]. На основании изменения уровня А1АТ в крови и его функциональной активности различают [1, 6]:

1. Нормальные аллели.

2. Дефицитные аллели. Причиной недостаточности ингибитора протеаз является его внутриклеточное накопление в гепатоцитах, где он синтезируется, или деградация с высвобождением в кровоток минимальных его количеств.

3. Нулевые аллели. Недостаточность А1АТ обусловлена нарушениями транскрипции и синтезом неполноценного или нестабильного белка, разрушающегося еще до секреции, в итоге белок в крови полностью отсутствует.

4. Дисфункциональные аллели обуславливают снижение или утрату антиэластазной активности А1АТ.

Различные варианты аллелей гена *PI*, соответствующие типы мутаций и обусловленные ими нарушения представлены в табл. 2.

Таблица 2

Аллельный полиморфизм гена *PI*

| Аллель | Тип мутации | Дефект |
|--|-----------------------------------|---|
| Нормальные аллели | | |
| <i>M</i> (<i>M1V</i> , <i>M1A</i> , <i>M2</i> , <i>M3</i> , <i>M4</i>) | Однонуклеотидный полиморфизм | Нет |
| <i>Christchurch</i> | <i>Lys363Glu</i> | Нет |
| Дефицитные аллели | | |
| <i>S</i> | <i>Glu264Val</i> | Внутриклеточная деградация |
| <i>Z</i> | <i>Glu342Lys</i> | Аккумуляция белка в гепатоцитах |
| <i>M_{malton}</i> | Делеция <i>Phe52Del</i> | Аккумуляция белка в гепатоцитах |
| <i>S_{iivama}</i> | <i>Ser53Phe</i> | Аккумуляция белка в гепатоцитах |
| <i>M_{Heerten}</i> | <i>Pro369Leu</i> | Внутриклеточная деградация |
| <i>M_{procida}</i> | <i>Leu41Pro</i> | Внутриклеточная деградация |
| <i>M_{mineral spring}</i> | <i>Gly67Glu</i> | Внутриклеточная деградация |
| <i>P_{Lowell}</i> | Делеция 1 п.н., <i>Asp256Val</i> | Частичная деградация белка, сниженный уровень белка в крови |
| Нулевые аллели | | |
| <i>Q0_{granite falls}</i> | Делеция 1 п.н., <i>Tyr160Stop</i> | Преждевременный стоп-кодон; мРНК отсутствует |
| <i>Q0_{ludwigshafen}</i> | <i>Ile92Asn</i> | Нарушение упаковки белка, быстрая деградация |
| <i>Q0_{hongkong1}</i> | Делеция 2 п.н., <i>Ser319Arg</i> | Усеченный белок, не транспортируемый через ЭПС; аккумуляция в гепатоцитах |
| <i>Q0_{isoladiprocida}</i> | Делеция 17 т.п.н. | Делеция экзонов 2-5; мРНК отсутствует |
| <i>Q0_{bellingham}</i> | <i>Lys217Stop</i> | Преждевременный стоп-кодон; нестабильный транскрипт; мРНК отсутствует |
| <i>Q0_{mattawa}</i> | Инсерция 1 п.н., <i>Leu353Phe</i> | Сдвиг рамки считывания; синтез усеченного белка |
| Дисфункциональные аллели | | |
| <i>Pittsburg</i> | <i>Met358Arg</i> | Антитромбиновая активность |
| <i>Kalsheker-Poller</i> | Дефект 3'-энхансера | Отсутствие роста продукции А1АТ, индуцируемого ИЛ-6 при воспалении |
| <i>M_{mineral spring}</i> | <i>Gly67Glu</i> | Неполное ингибирование эластазы нейтрофилов |
| <i>Z</i> | <i>Glu342Lys</i> | Неполное ингибирование эластазы нейтрофилов |

Примечание: варианты *Z* и *M_{mineralspring}* являются как дефицитными, так и дисфункциональными аллелями.

Аллель *M* является самым распространенным нормальным вариантом *PI*-гена и встречается у 95% населения [1]. Описано несколько субтипов аллеля *M* (*M1V*, *M1A*, *M2*, *M3*), продукты которых обладают нормальной функцией и представлены нормальной концентрацией А1АТ в крови. Именно от *M*-субтипов путем мутирования произошли все остальные нормальные и аномальные варианты гена *PI*. К нормальным аллелям относятся также очень редкие *Christchurch*, *B*, *F*, *X*, *M4*, *P_{St.albans}* и др.

Дефицитными называют аллели гена *PI*, которые обуславливают снижение уровня А1АТ в сыворотке крови. Наиболее частыми являются варианты *S* и *Z* [1, 21].

У носителей *Z* мутации от 80 до 90% молекулы А1АТ в местах синтеза образуют полимеры. Из-за большой молекулярной массы полимеризованный А1АТ не способен проникать через цитоплазматическую мембрану и накапливается в гепатоцитах. Оказывая гепатотоксичное действие, депозиты А1АТ в клетках печени вызывают повреждение паренхимы печени и могут приводить к развитию неонатального холестаза, ювенильных гепатитов, циррозов и гепатоцеллюлярных карцином [7, 521, 16]. Небольшое количество А1АТ, поступающего в кровоток, не способно ингибировать эластазу нейтрофилов, поэтому носители этого аллеля имеют высокий риск развития эмфиземы легких [3]. Среди пациентов с недостаточностью А1АТ на долю гомозиготных носителей *ZZ* приходится 95%.

Феномен полимеризации доказан также при мутациях *M_{malton}* и *S_{iivama}* [16]. Полимеризация может происходить спонтанно или под влиянием неблагоприятных факторов среды. Снижение рН, нарастающая концентрация А1АТ в очаге воспаления, локальное повышение температуры и общая гипер-

термия, наряду с влиянием табачного дыма, аэрополлютантов ускоряют процесс полимеризации. Продукты такого межмолекулярного взаимодействия накапливаются в эндоплазматическом ретикулуме гепатоцитов, являются стабильными, но неактивными, что и приводит к α_1 -антитрипсиновой недостаточности [16, 14]. У гомозигот по M_{malton} уже в детском возрасте развивается эмфизема или цирроз печени [6].

Дефицит А1АТ у носителей *S*-аллелей обусловлен деградацией белка в гепатоцитах. Однако, остаточное количество А1АТ, поступившее в кровь, сохраняет способность ингибировать нейтрофильную эластазу [20]. Патологическое действие *S*-аллель оказывает лишь в гетерозиготном состоянии с *Z*- и *Q0*-вариантами гена *PI*.

Недостаточность А1АТ у носителей мутаций $M_{heerlen}$, $M_{procida}$, $M_{mineral\ spring}$ также обусловлена быстрой деградацией белка. В случае $M_{heerlen}$ критичной оказалась замена пролина в первичной структуре белка, что повлекло за собой нарушение упаковки А1АТ. Вариант $M_{mineral\ spring}$ ассоциирован с нарушениями в пострасляционном созревании А1АТ и снижением его стабильности. Гомозиготные носители этих редких аллелей имеют высокий риск развития эмфиземы [11].

Наибольший вклад в недостаточность А1АТ вносят нулевые аллели, представленные разными субтипами *Q0*. В случае редкого гомозиготного генотипа по этим аллелям А1АТ в крови полностью отсутствует [1, 6]. Причинами такой неполноценности А1АТ являются одонуклеотидные мутации в гене *PI* (замены, инсерции, делеции), сдвигающие рамку считывания и формирующие преждевременный стоп-кодон, например $Q0_{granitefalls}$, $Q0_{mattawa}$, $Q0_{bolton}$, что вызывает образование неполноценных быстро разрушающихся белков [8, 21, 7]. Другой вариант – $Q0_{isola\ di\ procida}$ – обусловлен крупной делецией протяженностью в 17 т.п.н., затрагивающей значительную часть кодирующего региона гена *PI*. Аллели *Q0* являются крайне редкими и были идентифицированы в единичных случаях у пациентов эмфиземой легких.

Обнаружен ряд аллелей, обеспечивающих нормальное количество А1АТ в крови, но свойства и функции продуктов этих аллелей отличаются от «неизмененного» А1АТ, это дисфункциональные аллели. Так, например, *Pittsburg*-мутация приводит к синтезу аномального А1АТ - белка близкого по свойствам к антитромбину [8]. Это увеличивает риск геморрагического шока и смерти при воспалительных процессах или травмах вследствие значительного роста концентрации А1АТ и нарушения второй фазы свертывания крови [4,3].

Другая мутация – *Kalsheker-Poller* – затрагивает регуляторный участок гена – энхансер. В норме энхансер увеличивает экспрессию гена *PI* при повышении концентрации ИЛ-6 в ответ на воспаление. У носителей мутации *Kalsheker-Poller* в крови определяют нормальный уровень А1АТ, однако, при воспалительном процессе, несмотря на повышение уровня ИЛ-6 и эластазы нейтрофилов, содержание А1АТ не изменяется. Дисбаланс в системе «протеолиз–антипротеолиз» возникает в данном случае из-за относительной недостаточности А1АТ. Мутацию *Kalsheker-Poller* несут около 17% пациентов с хроническими респираторными заболеваниями [8, 3].

Кроме перечисленных выше аллельных состояний, существуют и другие варианты гена *PI*, встречаемость которых в человеческой популяции крайне мала.

Наиболее часто встречаемые генотипы образованы комбинациями *PIM*, *PIS* и *PIZ* аллелей: *PIMM*, *PIMS*, *PISS*, *PIMZ*, *PISZ* и *PIZZ*. Лица, являющиеся гетерозиготными носителями мутаций гена *PI*, имеют промежуточный ДА1АТ, такой уровень А1АТ не обеспечивает должной защиты легочной ткани от стрессовых воздействий, но в то же время легкие гетерозиготных носителей мутаций гена *PI* являются более защищенными, чем у гомозигот, имеющих тяжелый ДА1АТ. Носители *PIMZ* и *PIMS* генотипов могут иметь и нормальный уровень А1АТ [10].

Уровень А1АТ в норме и физиологические колебания

Наибольшие количества А1АТ содержатся в сыворотке крови, обеспечивая 90% всей ее антипротеазной активности [3, 1]. Также А1АТ обнаруживается в спинномозговой, тканевых жидкостях [1, 2]. А1АТ составляет 80–90% фракции α_1 -глобулинов [1, 7] и 4% всех сывороточных протеинов. Существует А1АТ в крови короткое время. Период его полураспада от 3 до 6 дней [28].

Наследование генотипа *PIMM* обеспечивает нормальный уровень А1АТ (20 мкмоль/л и выше), принимаемый за 100% [2]. 95% индивидуумов с тяжелым дефицитом А1АТ гомозиготны по *Z*-аллелю, 5% имеют другие редкие варианты. *S*-аллель является причиной умеренного снижения А1АТ [28].

Нормальная концентрация А1АТ в крови составляет 2,0–4,0 г/л, по данным нефелометрии. В норме печень секретирует 34 мг/кг А1АТ в сутки, но при наличии воспалительного, опухолевого процесса продукция может возрастать в 2–5 раз [5]. На этом основании А1АТ относится к маркерам острой фазы [8, 3]. Стрессовые реакции, шок, беременность, прием эстроген-содержащих препаратов

сопровожаются повышением концентрации А1АТ в крови [1,8,3, 7, 28]. Наблюдаются сезонные колебания А1АТ с подъемом в осенний период и уменьшением весной [1].

Заболевания, обусловленные недостаточностью А1АТ

Мутация одного гена может повлечь за собой целый ряд патологических изменений. Последствия генетической «поломки» - поражение многих органов. Дефицит ингибитора протеаз, главным образом, сказывается на балансе в системе «протеолиз–антипротеолиз» и уровне противовоспалительного потенциала. Некоторым дефектным вариантам А1АТ приписываются свойства цитотоксичности. Отражением патофизиологических изменений является наиболее частое поражение легких и печени.

ДА1АТ в большинстве случаев проявляется хроническими неспецифическими заболеваниями легких и поражением печени. Согласно рекомендациям ВОЗ при хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астме необходимо генетическое исследование на предмет носительства дефицитных аллелей гена *PI* [1, 5]. Вторичный дефицит А1АТ может быть обусловлен избыточной потерей белка или снижением синтетической функции печени [28].

Полимеризованный А1АТ вызывает более интенсивный хемотаксис нейтрофилов, повреждающих окружающие ткани, к месту синтеза гликопротеина (печень, легкие, кишечник). Вполне возможно, этот провоспалительный эффект полимеров лежит в основе разлитого воспаления [20] и развития таких состояний, как панникулит (Christian-Webersyndrome) [1], гранулематоз Вегенера [25], панкреатит, гломерулонефрит [26], астма, бронхоэктазы [27]. Следствием локального повреждения тканей в результате дисбаланса в системе «протеолиз-антипротеолиз» могут явиться рак, аутоиммунные заболевания [23]. Предполагается связь дефицита А1АТ с развитием синдрома фибромиалгии [1].

Еще одним эффектом А1АТ является предупреждение прогрессирования атеросклеротического поражения коронарных артерий. Основным компонентом сосудистой стенки является эластин. Деградация эластических волокон сопровождается потерей сосудистого тонуса, снижением эластичности стенки артерий. Повышенная эластазная активность при недостаточности А1АТ ускоряет «затвердевание» стенки артерий и развитие атеросклероза [22].

В исследовании EdenE. et al (2006), охватившем 2437 пациентов с ДА1АТ, состоявших в Национальном регистре (alpha-1 foundationresearchregistry), бронхиальная астма выявлена у 45% лиц. Бронхиальная астма установлена у 50% носителей *PIZZ*, у 31% лиц с *PIMZ* и 42% составили другие генотипы [12].

По данным PirasB. et al (2013) включавшего 745 пациентов из Испанского и Итальянского национальных реестров ДА1АТ носители *PISZ*, по сравнению с носителями *PIZZ*, были старше на момент установления диагноза, и функция легких была нарушена в меньшей степени, несмотря на более длительный средний стаж курения [15].

У носителей мутаций гена *PI* нередко является сочетанная патология легких. По результатам исследования EdenaE. et al. (2006) сочетание бронхиальной астмы с хронической обструктивной болезнью легких встречалось в 83% случаев у носителей *PIZZ* и в 48% случаев у носителей *PIMZ* [12].

Заключение

Мутация одного гена может повлечь за собой целый ряд патологических изменений. Последствия генетической «поломки» - поражение многих органов. Дефицит ингибитора протеаз, ым образом, сказывается на балансе в системе «протеолиз–антипротеолиз» и уровне противовоспалительного потенциала. Отражением патофизиологических изменений является наиболее частое поражение легких.

Тяжесть заболевания и индивидуальный прогноз определяются не только вариантом мутации, но и внешними факторами, способными у клинически здоровых лиц провоцировать и существенно отягощать проявления дефицита.

Исследование механизмов и полиморфизма проявлений, обусловленных недостаточностью альфа-1-антитрипсина, имеет значение для практической медицины при разработке возможных мер профилактики и минимизации развития манифестных форм, способов воздействия на клинически выраженные стадии процесса.

Распространенность аллельных вариантов гена *PI* в Беларуси не изучена, что предполагает целесообразность популяционного скрининга и генотипирования членов семей-носителей дефицитных аллелей, позволяющих выявить лиц с изначально низкими резервами организма и определить приоритеты первичной и вторичной профилактики довольно частого в других европейских странах генетического расстройства.

Литература

1. Аверьянов, А. В. Дефицит α 1-антитрипсина и хроническая обструктивная болезнь легких / А. В. Аверьянов, А. Э. Поливанова // Пульмонология. – 2007. – № 3. – С. 103–109.
2. Веремеенко, К. Н. Ферменты протеолиза и их ингибиторы в медицинской практике / К. Н. Веремеенко. – Киев: Здоровья, 1971. – 216 с.
3. Дидковский, Н. А. Значение наследственных факторов в развитии эмфиземы легких / Н. А. Дидковский, М. А. Жарова // Тер. архив. – 2006. – № 3. – С. 70–73.
4. Назаров, П. Г. Реактанты острой фазы воспаления / П. Г. Назаров. – СПб.: Наука, 2001. – 423 с.
5. Протеолиз в норме и при патологии / К. Н. Веремеенко [и др.]. – Киев: Здоровья, 1988. – 200 с.
6. Пузырев, В. П. Молекулярные основы и клинические аспекты недостаточности α 1-антитрипсина / В. П. Пузырев, В. Я. Савюк // Пульмонология. – 2003. – №1. – С. 105–115.
7. Радченко, В. Г. Основы клинической гепатологии. Заболевания печени и билиарной системы / В. Г. Радченко, А. В. Шабров, Е. Н. Зиновьева. – СПб.: Диалект; М.: БИНОМ, 2005. – 864 с.: ил.
8. Рекомендации по диагностике и ведению больных с дефицитом α 1-антитрипсина Испанского общества пульмонологии и торакальной хирургии (SEPAR) / Р. Видаль [и др.] // Пульмонология. – 2008. – № 1. – С. 14–28.
9. A family study of the variability of pulmonary function in alpha1-antitrypsin deficiency. Quantitative phenotypes / E. K. Silverman [et al.] // Am. Rev. Respir. Dis. – 1990. – Vol. 142. – P. 1015–1021.
10. Alpha-1 antitrypsin levels and prevalence of Pi variant phenotypes in asthmatic children / R. M. Katz [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 1976. – Vol. 57 (1). – P. 41–45.
11. American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Standards for the Diagnosis and Management of Individuals with Alpha-1 Antitrypsin Deficiency // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2003 – Vol. 168. – P. 818–900.
12. Asthma and allergy in alpha-1 antitrypsin deficiency / E. Edena [et al.] // Respir. Med. – 2006. – Vol. 100. – P. 1384–1391.
13. Asthma features in severe alpha1-antitrypsin deficiency / E. Eden [et al.] // Chest. – 2003. – Vol. 123. – P. 765–771.
14. Carrell, R.W. Conformational changes in serpins and the mechanism of alpha 1-antitrypsin deficiency / R. W. Carrell, J. Whisstock, D. A. Lomas // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1994. – Vol. 150. – P. 171–175.
15. deSerres, F. J. PIS and PIZ alpha-1 antitrypsin deficiency worldwide. A review of existing genetic epidemiological data / F. J. de Serres, I. Blanco, E. Fernández-Bustillo // Monaldi Arch. Chest. Dis. – 2007. – Vol. 67. – P. 184–208.
16. Development of predictive models for airflow obstruction in alpha-1-antitrypsin deficiency / L. Dawn [et al.] // Am. J. Epidemiol. – 2009. – Vol. 170 – P. 1005–1013.
17. Diagnostico y tratamiento del deficit de alfa-1-antitripsina / R. Vidal [et al.] // Arch Bronconeumol. – 2006. – Vol. 42. – P. 645–659.
18. Hubbard, R. C. Strategies for aerosol therapy of alpha 1-antitrypsin deficiency by the aerosol route / R. C. Hubbard, R. G. Crystal // Lung. – 1990. – Vol. 168. – P. 565–578.
19. Janciauskiene, S.M. New insights into the biology of α 1-antitrypsin and its role in chronic obstructive pulmonary disease / S. M. Janciauskiene, T. Stevens, I. Blanco // Curr. Respir. Med. Rev. – 2007. – Vol. 3. – P. 147–158.
20. Lomas, D. A. The selective advantage of α 1-antitrypsin deficiency / D. A. Lomas // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2006. – Vol. 173. – P. 1072–1077.
21. Practical genetics: alpha-1-antitrypsin deficiency and the serpinopathies / D. C. Crowther [et al.] // Eur. J. Hum. Genet. – 2004. – Vol. 12. – P. 167–172.
22. Progression of Atherosclerosis is Associated with Variation in the α 1-Antitrypsin Gene / P. J. Talmud [et al.] // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. – 2003. – Vol. 23. – P. 644–649.
23. Richardson, J. Serpins, the vasculature, and the viral therapeutics / J. Richardson, K. Viswanathan, A. Lucus // Front. Biosci. – 2006. – Vol. 11. – P. 1042–1056.
24. Strange, C. Airway disease in alpha-1 antitrypsin deficiency / C. Strange // COPD. – 2013. – Vol. 10, Suppl 1. – P. 68–73. doi: 10.3109/15412555.2013.764404.
25. Strong link between the alpha1-antitrypsin PiZ allele and Wegener's granulomatosis / A. N. Y. Elzouki [et al.] // J. Intern. Med. – 1994. – Vol. 236. – P. 543–548.
26. The pathologic spectrum of the nephropathy associated with α 1-antitrypsin deficiency / I. D. Davis [et al.] // Hum. Pathol. – 1992. – Vol. 23. – P. 57–62.

27. α 1-antitrypsin deficiency: evaluation of bronchiectasis with CT / M.A. King [et al.] // Radiology. – 1996. – Vol. 199. – P. 137–141.

28. α 1-Antitrypsin deficiency: Memorandum from a WHO meeting // WHO Bulletin OMS. – 1997. – Vol. 75. – P. 397–415.

Статья написана по результатам выполнения НИР «Установление роли дефицита альфа-1-антитрипсина в генезе бронхиальной астмы», госрегистрация № 20131512 от 15.07.2013 г. финансируемой Белорусским республиканским фондом фундаментальных исследований НАН Беларуси Наука-М.

**O. A. Zhigaltsova-Kuchinskaya, L. N. Sivitskaya, N. G. Danilenko,
A. M. Zhigaltsov, I. V. Nagornov, S. M. Metelsky**

GENETIC POLYMORFISM OF ALPHA-1-ANTITRYPSIN AND THE ROLE OF ITS DEFICIENCY IN CHRONOC LUNG DISEASES

The article is dedicated to one of the serine protease inhibitors - alpha-1-antitrypsin and its role in the human body, the main action mechanisms of alpha-1-antitrypsin deficiency, diseases caused by low levels of alpha-1-antitrypsin at different PI gene mutations.