

REFERENCES

1. Stepanskiy DA, Kanevskiy DO, Kheylik OG, Kremenchutskiy GN, Yurgel' LG, Krushinskaya TYu, Sharun OV, Koshevaya IP. [Antagonistic activity of the aerobacterial symbionts in relation to opportunistic and pathogenic microorganisms]. Biomedical and biosocial anthropology. 2012;18:71-73. Russian.
2. Brusina EB. [Immediate tasks of hospital epidemiology. Strategy and tactics of fighting nosocomial infections at the present stage of medical development: materials of the International Congress]. Moskva, 2006;43-44. Russian.
3. Brusina EB. [Evolution of the epidemic process of hospital purulent-septic infections in surgery]. Epidemiologiya i infektsionnye bolezni, 2001;2:10-12. Russian.
4. Abaev JuK, Gudkova EI, Adarchenko AA, Lastochkina TM. [Pathogens of surgical infection in children: resistance to antiseptics and its dynamics]. Detskaya khirurgiya, 2006;3:30-33. Russian.
5. Menshikov DD, Evdokimova NV, Grunenkov IV. [Dynamics of antibiotic resistance of pathogens of purulent-septic processes in an ambulance station]. Antibiotiki i khimioterapiya, 2002;47(8):12-15. Russian.
6. Elik SD. Experimental Staphylococcal infection in the skin of mice. Ann. New-york ac. Sci. 1956;72:96-101.

Стаття надійшла до редакції
15.03.2017



УДК 616.233-002-039.35-036.1:54-17:575.113:612.015.1:613.84-053.6

С.І. Ільченко*,
А.О. Фіалковська*,
Н.М. Крамаренко*,
Г.В. Макух**

РОЛЬ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНІВ I ТА II ФАЗИ БІОТРАНСФОРМАЦІЇ КСЕНОБІОТИКІВ У РОЗВИТКУ РЕЦИДИВУЮЧОГО ТА ХРОНІЧНОГО БРОНХІТУ У ПІДЛІТКІВ-КУРЦІВ

*ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»**
кафедра пропедевтики дитячих хвороб
(зав. – д. мед. н., проф. С.І. Ільченко)
вул. Вернадського, 9, Дніпро, 49044, Україна
*ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України»***
вул. М. Лисенка, 31а, Львів, 79000, Україна
*SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»**
Department of propaedeutics of childhood diseases
Vernadsky str., 9, Dnipro, 49044, Ukraine
e-mail: ilchenko64@mail.ru
*SE «Institute of hereditary pathology of NAMS of Ukraine»***
Lysenko st., 31a, Lviv, 79000, Ukraine

Ключові слова: рецидивуючий і хронічний бронхіт, підлітки-курці, ген *CYP1A1*, ген *GSTP1*
Key words: recurrent and chronic bronchitis, adolescent-smokers, gene *CYP1A1*, gene *GSTP1*

Реферат. Роль поліморфізму генів I та II фази біотрансформації ксенобіотиків в розвитку рецидивуючого і хронічного бронхіту у підлітків-курців. Ільченко С.І., Фіалковська А.А., Крамаренко Н.М., Макух Г.В. *Цель исследования – изучить роль аллельного полиморфизма генов I и II фазы биотрансформации ксенобиотиков в развитии рецидивирующей и хронической патологии органов дыхания у*

подростков-курильщиків. Проведено молекулярно-генетичне дослідження поліморфного локуса T3801C гена CYP1A1 і поліморфного локуса A313G гена GSTP1 у подростков-курильщиків з рецидивуючим і хронічним бронхітом. Установлено, що генотип TT поліморфного локуса T3801C гена CYP1A1 являється маркером стійкості до розвитку даної патології. Наявність генотипу CC поліморфного локуса T3801C гена CYP1A1 і генотипу GG поліморфного локуса A313G гена GSTP1 може розглядатися як можливий фактор ризику розвитку хронічного запального процесу в бронхолегочній системі. Таким чином, впровадження молекулярно-генетичних методів дослідження відкриває нові можливості в діагностиці рецидивуючих і хронічних захворювань органів дихання. ґрунтуючись на аналізі генетичних факторів у дітей і підлітків, можливо буде прогнозувати ризик розвитку ХОЗЛ в майбутньому, що дозволить лікарям проводити необхідні профілактичні заходи серед груп ризику.

Abstract. The role of polymorphism of genes of the I and II phase of xenobiotics biotransformation in the development of recurrent and chronic bronchitis in adolescent-smokers Il'chenko S.I., Fialkovskaia A.A., Kramarenko N.N., Makukh G.V. The purpose of research – to study the role of allelic polymorphism of genes of the I and II phases of xenobiotics biotransformation in the development of recurrent and chronic diseases of the respiratory system in adolescent-smokers. There was carried out molecular-genetic study of the polymorphic locus T3801C of gene CYP1A1 and polymorphic locus A313G of gene GSTP1 in adolescent-smokers with recurrent and chronic bronchitis. It is established that TT genotype of the polymorphic locus T3801C of gene CYP1A1 is a marker of resistance to the development of this pathology in adolescent-smokers. The presence of CC genotype of the polymorphic locus T3801C of gene CYP1A1 and GG genotype of polymorphic locus of A313G GSTP1 gene may be considered as a possible risk factor for the development of chronic inflammatory process in bronchopulmonary system. Thus, the introduction of molecular-genetic methods of research opens up new possibilities in diagnosis of recurrent and chronic diseases of the respiratory system. Based on the analysis of genetic factors in children and adolescents, it will be possible to predict the risk of COPD developing in the future; this will allow doctors to carry out the necessary preventive activities among risk groups.

На сьогоднішній день рецидивуючий (РБ) та хронічний бронхіт (ХБ) розглядаються як мультифакторні захворювання, ризик розвитку яких обумовлений взаємодією етіологічно значущих факторів зовнішнього середовища та спадкової схильності [2, 5]. Одним з основних зовнішніх факторів ризику розвитку рецидивуючої та хронічної патології органів дихання в підлітковому віці, а в подальшому хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) у дорослих є тютюнокуріння [3, 4, 10]. Саме дихальні шляхи найбільш уразливі перед впливом вільних радикалів, що утворюються в результаті згоряння сигарет. Молекулярні основи генетичної схильності до дії токсичних речовин, що містяться в тютюновому димі, зумовлені поліморфізмом генів системи біотрансформації ксенобіотиків і антиоксидантного захисту [1, 12, 16].

Процес детоксикації включає в себе дві послідовні фази. У 1-й фазі детоксикації шкідливі речовини активуються та утворюють проміжні метаболіти, що володіють генотоксичними властивостями. У процесі 2-ї фази ці проміжні метаболіти перетворюються у водорозчинні нетоксичні продукти й виводяться з організму [3, 4, 8, 13, 14].

Фаза I забезпечується, головним чином, суперсімейством цитохрому Р-450, одним з представників якого є CYP1A1, що здійснює біотрансформацію бензапірену та поліциклічних ароматичних вуглеводнів – основних компо-

нентів тютюнового диму. Ген CYP1A1 розташований у ділянці 15q22-24, у бронхолегеневій системі експресується переважно в епітелії периферичних бронхів, а також лімфоцитах та макрофагах. Ген CYP1A1 має багато поліморфізмів, які можуть призводити до змін ферментативної активності детоксикації тютюнового диму, що може пояснювати різну сприйнятливості до ХОЗЛ [3, 11, 15].

Ферменти II фази, представниками якої є глутатіон-S-трансферази, відіграють ключову роль у захисті клітин від ксенобіотиків і продуктів перекисного окиснення ліпідів за допомогою їхнього відновлення. Крім того, GSTP є важливим компонентом антиоксидантного захисту, особливо від ендогенних метаболітів, оскільки здатні утилізувати продукти вільнорадикального пошкодження [8, 13].

Основною глутатіон-S-трансферазою, яка переважно експресується в клітинах респіраторного тракту, є GSTP1. Ген GSTP1 локалізований на 11 хромосомі (11q13) та в респіраторному тракті експресується переважно в епітеліальних клітинах, альвеолярних макрофагах і бронхіолах. Поліморфізми цього гена, що змінюють експресію ферменту, за даними деяких авторів, пов'язані з розвитком захворювань дихальної системи [4, 8, 13, 14].

Найбільш ефективно система функціонує при гармонійній взаємодії ферментів першої та другої фаз та адекватному виведенні метаболітів.

Десинхронізація процесів активації, детоксикації та кон'югації чужорідних речовин у результаті дії безлічі ксенобіотиків різноманітного походження призводить до накопичення продуктів перекисного окиснення ліпідів, порушення балансу системи оксиданти-антиоксиданти, активації про канцерогенів [3, 4, 8, 11, 13]. У свою чергу, ці процеси можуть бути пусковим механізмом розвитку патології дихальної системи. Очевидно, що найбільш несприятливим сполученням є висока активність ферментів I фази (активація ксенобіотиків), сполучена з низькою активністю ферментів II фази (детоксикація та кон'югація) [8,13].

У зв'язку з цим доцільним є вивчення комбінації різних генотипів ферментів біотрансформації ксенобіотиків і їхньої асоціації з розвитком хронічного бронхіту. Аналіз генетичних факторів зможе прогнозувати ймовірність розвитку ХОЗЛ ще у підлітковому віці, що дасть можливість проводити необхідні профілактичні заходи й максимально віддаляти строки маніфестації хвороби.

Мета дослідження – вивчити роль алельного поліморфізму генів I та II фази біотрансформації ксенобіотиків у розвитку рецидивуючого та хронічного бронхіту у підлітків-курців.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Обстежено 47 підлітків-курців віком від 12 до 18 років (середній вік – $16,3 \pm 0,3$ року). Всі обстежені були розподілені на групи: 1-у групу склали 17 підлітків-курців з рецидивуючим бронхітом (середній вік – $15,2 \pm 0,5$ року); 2-у групу – 15 підлітків-курців із хронічним бронхітом (середній вік – $17,1 \pm 0,2$ року). У групу порівняння ввійшли 15 підлітків-курців, що не мали ознак рецидивуючих або хронічних бронхолегеневих захворювань (середній вік – $16,3 \pm 0,3$ року).

Визначення стажу та інтенсивності тютюнокуріння здійснювали за допомогою анкетування. Індекс курця (ІК) розраховали з формулою: кількість викурених за добу сигарет \times 12 місяців у році, які підліток курив ($ІК > 140$ – куріння представляє ризик по відношенню до ХОЗЛ; $ІК > 240$ – куріння неминуче призведе до розвитку ХОЗЛ) [7].

Для вивчення ролі генів I та II фази біотрансформації ксенобіотиків у розвитку рецидивуючого та хронічного бронхіту в підлітків-курців досліджена частота зустрічальності алельного поліморфізму T3801C гена CYP1A1 та алельного поліморфізму A313G гена GSTP1. Молекулярно-генетичні дослідження проводились у Державній Установі «Інститут спадкової патології АМН України» (директор – д.м.н., проф. Гнатей-

ко О.З.). Матеріалом для молекулярно-генетичного дослідження була периферична кров 32 хворих підлітків-курців основної групи та 15 умовно здорових підлітків-курців (група порівняння). Забір венозної крові здійснювали вранці натщесерце в кількості 3-5 мл в одnorазові пробірки з ЕДТА. Виділення та очищення ДНК проводили методом висолювання. Ампліфікацію послідовностей ДНК *in vitro* проводили, використовуючи метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). ПЛР проводили в автоматичному режимі на термоциклері «Терцик». Для генотипування поліморфних локусів застосовували метод рестрикційного аналізу продуктів ПЛР. Електрофорез продуктів ПЛР проводили в 2% агарозному гелі в камері для горизонтального електрофорезу «MGU-202T» та в 10% поліакриламідному гелі в камері для вертикального електрофорезу «HELICON».

Статистична обробка результатів дослідження проводилась за загальноприйнятою методикою із застосуванням персонального комп'ютера в пакеті програм «Statistica 6.0» [6]. Відповідність розподілу частот генотипів рівнянню Харди-Вайнберга оцінювали за допомогою порівняння очікуваних (розрахованих за рівнянням Харди-Вайнберга) і спостережуваних частот генотипів. Розрахунок проводили за допомогою комп'ютерної програми для аналізу генетичних даних "ГенЕксперт" (http://gen-exp.ru/calculator_or.php). Асоціацію певних генотипів з ризиком розвитку патології оцінювали за допомогою розрахунку відношення шансів ВШ (odds ratio, OR):

$$OR = (a/b)/(c/d),$$

де: а і b – кількість осіб дослідної групи, які є та які не є носіями певної ознаки відповідно; с і d – кількість осіб контрольної групи, які є та які не є носіями певної ознаки відповідно.

Значення $OR=1$ показувало відсутність асоціації, значення $OR>1$ розглядали як позитивну асоціацію захворювання з ознакою (фактор підвищеного ризику), $OR<1$ – як негативну асоціацію (фактор пониженого ризику).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вивчаючи стаж тютюнокуріння, встановлено, що в підлітків-курців з ХБ він був достовірно вищим порівняно з підлітками, хворими на РБ та групою порівняння, і становив $4,4 \pm 0,5$ року проти $2,7 \pm 0,4$ року та $2,4 \pm 0,6$ року відповідно ($p < 0,05$). Аналіз інтенсивності тютюнокуріння показав, що кількість викурених за день сигарет у досліджуваних групах достовірно не різнилася та становила $8,0 \pm 1,3$ шт. у групі підлітків з РБ, $10,6 \pm 1,2$ шт. – у групі підлітків з ХБ і $7,8 \pm 1,2$ шт.

– у групі порівняння ($p>0,05$). Достовірно не різнився й ІК, який у підлітків з РБ становив $96,0\pm 15,0$, у підлітків з ХБ – $127,6\pm 15,2$, у групі порівняння – $93,7\pm 14,3$ ($p>0,05$).

Розподіл частот генотипів поліморфного локусу T3801C гена CYP1A1 та поліморфного локусу A313G гена GSTP1 у дітей 1-ї, 2-ї і групи порівняння відповідав очікуваному за рівнянням Харди-Вайнберга.

Порівняльний аналіз розподілу частот алелів та генотипів гена CYP1A1 між хворими на РБ та асимптомними курцями не вияв достовірних відмінностей ($\chi^2=0,88$, $p>0,05$). При порівнянні частот генотипів цього гена між підгрупою хворих на ХБ та групою порівняння виявлено достовірне підвищення частки гомозиготних носіїв ТТ серед асимптомних курців порівняно з хворими ($93,3\%$ проти $53,3\%$, $\chi^2=6,21$, $p<0,05$, $OR=0,08$) (рис. 1).

Встановлено, що гетерозиготний генотип ТС поліморфного локусу T3801C гена CYP1A1 (рис. 1) частіше зустрічається в групі підлітків-курців з ХБ порівняно з хворими на РБ та асимптомними курцями та становив $40,0\%$ проти $17,6\%$ та $6,7\%$ відповідно, однак статистичної різниці не досяг ($p>0,05$).

Дослідження гомозиготного генотипу СС поліморфного локусу T3801C гена CYP1A1 (рис. 1) виявило, що цей генотип зустрічається тільки в $6,7\%$ підлітків з ХБ та був відсутній у групі порівняння та в підлітків з РБ. Однак статистичної значущості це розходження в розподілі частот генотипів не досягло. Виявлена нами тенденція, незважаючи на відсутність асоціації, вимагає подальшого вивчення, оскільки в дослідженнях Vibhutia A. (2010) та Wang C. (2015) встановлено, що генотип СС є маркером ризику розвитку ХОЗЛ у дорослих [11,15].

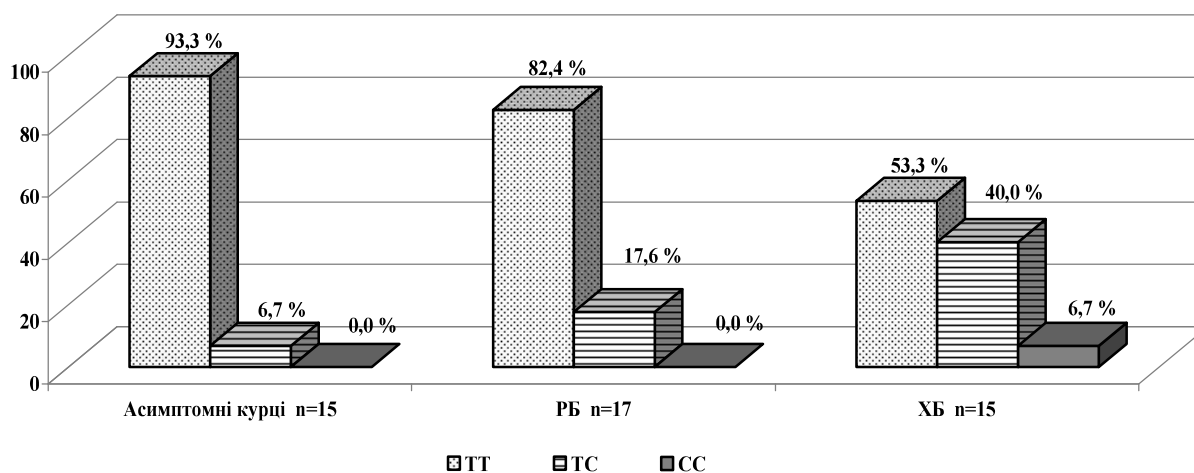


Рис. 1. Розподіл частот генотипів поліморфного локусу T3801C гена CYP1A1 у досліджуваних групах

Порівняльний аналіз розподілу частот генотипів поліморфного локусу A313G гена GSTP1 між 1, 2 та групою порівняння не виявив статистично значущої різниці (для 1-ї групи та контролю – $\chi^2=2,02$, $p>0,05$; для 2-ї групи та контролю – $\chi^2=1,08$, $p>0,05$). При цьому частота гомозиготного генотипу АА майже однаково зустрічалася серед хворих та здорових підлітків (рис. 2). Гетерозиготний генотип АГ частіше зустрічається в групі порівняння та становив $46,7\%$ проти $35,3\%$ підлітків 1-ї та $40,0\%$ підлітків 2-ї групи. Гомозиготний генотип GG поліморфного локусу A313G гена GSTP1 зустрічається тільки у хворих з РБ і ХБ, становлячи $11,8\%$ та $6,7\%$ відповідно, та був відсутній у групі порівняння, що також

можна віднести до специфічних маркерів ризику рецидивуючого та хронічного бронхіального запалення.

Отримані нами результати вимагають подальшого дослідження на більших групах пацієнтів, оскільки літературні дані про асоціації поліморфних варіантів гена GSTP1 з багатофакторними захворюваннями суперечливі. В дослідженнях Коритіної Г.Ф. та співавт. (2003) було виявлено підвищення частоти генотипу GG локусу A313G гена GSTP1 у хворих на муковісцидоз і дітей з рецидивуючими бронхітами [3]. В огляді Bentley et al. (2008) показана протективна роль гетерозиготного генотипу GSTP1 (313A>G) у розвитку ХОЗЛ [9]. У дослідженні Foreman et al.

(2008) асоціації з розвитком ХОЗЛ поліморфних варіантів гена GSTP1 у популяції європейців із США виявлено не було [17]. Imboden et al. (2007)

встановлено, що алель G є маркером стійкості до розвитку бронхіальної астми, а генотип AA асоціюється з розвитком ХОЗЛ [14].

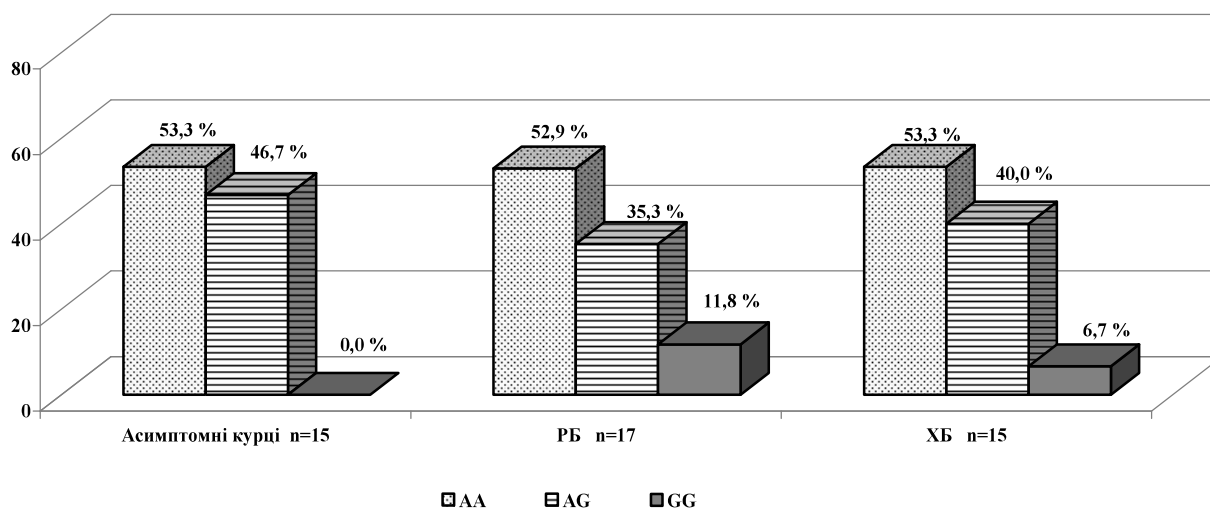


Рис. 2. Розподіл частот генотипів поліморфного локусу A313G гена GSTP1 у досліджуваних групах

ВИСНОВКИ

1. Проведене дослідження алельного поліморфізму генів I та II фази біотрансформації ксенобіотиків показало, що генотип TT поліморфного локусу T3801C гена CYP1A є маркером стійкості до розвитку хронічного бронхіту в підлітків-курців.

2. Генотип CC поліморфного локусу T3801C гена CYP1A1 та генотип GG поліморфного локусу A313G гена GSTP1 у підлітків-курців з РБ

та ХБ може розглядатися як маркер ризику розвитку ХОЗЛ у майбутньому.

3. Впровадження молекулярно-генетичних методів дослідження в дитячій пульмонології відкриває нові шляхи в діагностиці хронічних захворювань органів дихання. Аналіз генетичних факторів дасть лікарям можливість прогнозувати у підлітків-курців ризик розвитку ХОЗЛ в майбутньому.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Горовенко Н.Г. Визначення молекулярно-генетичних маркерів спадкової схильності до виникнення хронічного обструктивного захворювання легень / Н.Г. Горовенко, С.В. Подольська, Н.В. Чернюк // Укр. пульмонолог. журнал. – 2009. – № 4. – С. 13-16.
2. Долінчук Л.В. Генетичні аспекти розвитку хронічного обструктивного захворювання легень / Л.В. Долінчук, А.В. Басанець, Т.А. Андрущенко // Укр. журнал з проблем медицини праці. – 2013. – № 1 (34). – С. 44-56.
3. Корытина Г.Ф. Роль полиморфных вариантов генов цитохромов P450 (CYP1A1, CYP2E1) и микросомальной эпексидгидролазы (mEPHX) в патогенезе муковисцидоза и хронических заболеваний дыхательной системы / Г.Ф. Корытина, Д.Г. Янбаева, Т.В. Викторова // Молекулярная биология. – 2003. – Т. 3, № 5. – С. 784-792.
4. Полиморфизм генов глутатионтрансферазы GSTP1 и микросомальной эпексидгидролазы EPHX1 у курильщиков и при ранних стадиях хронической обструктивной болезни лёгких / В.А. Невзорова, С.Е. Вахрушева, Т.В. Тилик [та ін.] // Пульмонология. – 2013. – № 1. – С. 32-37.
5. Применение молекулярно-генетического метода диагностики при бронхолегочных заболеваниях у детей / О.И. Морозова, Н.В. Морозова, О.В. Островская [та ін.] // Дальневосточ. мед. журнал. – 2010. – № 2. – С. 48-51.
6. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. — Москва: МедиаСфера, 2002. — 312 с.
7. Чучалин А.Г. Практическое руководство по лечению табачной зависимости / А.Г. Чучалин, Г.М. Сахарова, К.Ю. Новиков. — Москва, 2001. — 14 с.
8. Association between glutathione S-transferase P1 Ile (105) Val gene polymorphism and chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis based on seventeen case-control studies / L. Yang, X. Li, X. Tong [et al.] // Meta Gene. – 2015. – N 6. – P. 59-64. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.mgene.2015.08.007.
9. Bentley A.R. Genetic variation and gene expression in antioxidant related enzymes and risk of COPD: a systematic review / A.R. Bentley, P. Emrani, P.A. Casano // Thorax. – 2008. – Vol. 63, N 11. – P. 956-961. doi:10.1136/thx.2007.086199.

10. Berndt A. Emerging genetics of COPD / A. Berndt, A.S. Leme, S.D. Shapiro // *EMBO Molecular Medicine*. – 2012. – N 4. – P. 1144-1155. doi: 10.1002/emmm.201100627.

11. CYP1A1, CYP1A2 and CYBA gene polymorphisms associated with oxidative stress in COPD / A. Vibhutia, E. Arifa, A. Mishraa [et al.] // *Clin. Chim. Acta*. – 2010. – Vol. 411, Issues 7–8. – P. 474–480. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2009.12.018>.

12. Fischer B.M. COPD: balancing oxidants and antioxidants / B.M. Fischer, J.A. Voynow, A.J. Ghio // *Inter. J. COPD*. – 2015. – Vol. 10. – P. 261-276. doi: 10.2147/COPD.S42414.

13. Genetic polymorphisms in GSTM1, GSTP1, and GSTT1 and the risk for breast cancer: results from the Shanghai Breast Cancer Study and meta-analysis / K.M. Egan, Q. Cai, X.O. Shu [et al.] // *Cancer. Epidemiol. Biomarkers. Prev.* – 2004. – Vol. 13, N 2. – P. 197-204. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-03-0294.

14. Glutathione S-transferase genotypes modify lung function decline in the general population: SAPALDIA cohort study / M. Imboden, S.H. Downs, O. Senn [et al.] // *Resp. Res.* – 2007. – N 8. – P. 2. doi: 10.1186/1465-9921-8-2.

15. Impact of CYP1A1 Polymorphisms on Susceptibility to Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Meta-Analysis / C.-D. Wang, C. Nan, L. Huang [et al.] // *Biomed. Res. Int.* – 2015. – P. 1-9. doi: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/942958>.

16. Risk loci for chronic obstructive pulmonary disease: a genome-wide association study and meta-analysis / M.H. Cho, M.L. McDonald, X. Zhou [et al.] // *Lancet Resp. Med.* – 2014. – Vol. 2, N 3. – P. 214–25. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70002-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70002-5).

17. Polymorphic variation in surfactant protein B is associated with COPD exacerbations / M.G. Foreman, D.L. DeMeo, C.P. Hersh [et al.] // *Eur. Resp. J.* – 2008. – Vol. 32, N 4. – P. 938-944. doi: 10.1183/09031936.00040208.

REFERENCES

1. Gorovenko NG, Podolskaya SV, Chernjuk NV. [Determination of molecular-genetic markers of hereditary susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease]. *Ukrainian Pulmonology Journal*. 2009;4:13-16. Ukrainian.

2. Dolinchuk LV, Basanets AV, Andrushchenko TA. [Genetic aspects of chronic obstructive pulmonary disease development]. *Ukraïns'kii zhurnal z problem meditsini pratsi*. 2013;1(34):44-56. Ukrainian.

3. Korytina GF, Ianbaeva DG, Victorova TV. [The role of polymorphic variants of cytochrome P450 genes (CYP1A1, CYP2E1) and microsomal epoxide hydrolase (mEPHX) in pathogenesis of cystic fibrosis and chronic respiratory tract diseases]. *Molecular Biology*. 2003;37(5):784-792. Russian.

4. Nevzorova VA, Vakhrusheva SE, Tilik TV, Isaeva MP. [Polymorphism of GSTP1 and EPHX1 genes in smokers and patients with chronic obstructive pulmonary disease stages I and II]. *Pulmonology*. 2013;1:32–37. Russian.

5. Morozova OI, Morozova NV, Ostrovskaja OV, Kozlov VK. [Application of molecular-genetic method of diagnostics in bronchopulmonary diseases in children]. *Dal'nevostochnii meditsinskii zhurnal*. 2010;2:48-51. Russian.

6. Rebrova OY. Statistical analysis of medical data. The use of the software package STATISTICA. 4th ed. Moscow: Media Sphere; 2002. Russian.

7. Chuchalin AG, Sacharova GM, Novikov KU. A practical guide to the treatment of tobacco dependence. 2001;1-14. Russian.

8. Yang L, Li X, Tong X, Fan H. Association between glutathione S-transferase P1 Ile (105) Val gene polymorphism and chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis based on seventeen case-control studies. *Meta Gene*. 2015;6:59-64. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mgene.2015.08.007>.

9. Bentley AR, Emrani P, Cassano PA. Genetic variation and gene expression in antioxidant related enzymes and risk of COPD: a systematic review. *Thorax*. 2008; 63 (11):956-961. doi: 10.1136/thx.2007.086199.

10. Berndt A, Leme AS, Shapiro SD. Emerging genetics of COPD. *EMBO Molecular Medicine*. 2012; 4:1144-1155. doi: 10.1002/emmm.201100627.

11. Vibhutia A, Arifa E, Mishraa A et al. CYP1A1, CYP1A2 and CYBA gene polymorphisms associated with oxidative stress in COPD. *Clinica Chimica Acta*. 2010;411:474-480. doi: 10.1016/j.cca.2009.12.018.

12. Fischer BM, Voynow JA, Ghio AJ. COPD: balancing oxidants and antioxidants. *International Journal of COPD*. 2015;10:261-276. doi: 10.2147/COPD.S42414.

13. Egan KM, Cai Q, Shu XO, et al. Genetic polymorphisms in GSTM1, GSTP1, and GSTT1 and the risk for breast cancer: results from the Shanghai Breast Cancer Study and meta-analysis. *Cancer. Epidemiol. Biomarkers. Prev.* 2004;13(2):197-204. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-03-0294.

14. Imboden M, Downs SH, Senn O, et al. Glutathione S-transferase genotypes modify lung function decline in the general population: SAPALDIA cohort study. *Respiratory Research*. 2007;8(2):1-17. doi: 10.1186/1465-9921-8-2.

15. Cho MH, McDonald ML, Zhou X, et al. Risk loci for chronic obstructive pulmonary disease: a genome-wide association study and meta-analysis. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2014;2(3):214–225. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70002-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70002-5).

16. Wang C-D, Nan C, Huang L, et al. Impact of CYP1A1 Polymorphisms on Susceptibility to Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Meta-Analysis. *Biomed Res. Int*. 2015;1–9. doi: 10.1155/2015/942958.

17. Foreman MG, DeMeo DL, Hersh CP, et al. Polymorphic variation in surfactant protein B is associated with COPD exacerbations. *European Respiratory Journal*. 2008; 32 (4): 938-944. doi: 10.1183/09031936.00040208.

Стаття надійшла до редакції
31.03.2017

