

**С.І. Ільченко,
А.О. Фіалковська**

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ТА МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНІ ФАКТОРИ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ХРОНІЧНОГО БРОНХІТУ В ПІДЛІТКІВ, ЯКІ ПАЛЯТЬ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
кафедра пропедевтики дитячих хвороб
(зав. – д. мед. н., проф. С.І. Ільченко)
вул. В. Вернадського, 9, Дніпро, 49044, Україна
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»
Department of Propedeutics of pediatric diseases
V. Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine
e-mail: ilchensv@gmail.com.

Цитування: *Медичні перспективи*. 2019. Т. 24, № 3. С. 74-79

Cited: *Medicni perspektivi*. 2019;24(3):74-79

Ключові слова: хронічний бронхіт, тютюнопаління, підлітки
Ключевые слова: хронический бронхит, табакокурение, подростки
Key words: chronic bronchitis, smoking, adolescents

Реферат. Особенности клинического течения и молекулярно-генетические факторы риска развития хронического бронхита у подростков-курильщиков. **Ильченко С.И., Фіалковская А.А.** Хронический бронхит (ХБ) остается одной из наиболее актуальных проблем детской пульмонологии. Это обусловлено высокой распространенностью данного заболевания и возможной трансформацией в хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) взрослых. На сегодняшний день существует большое количество экзо- и эндогенных факторов риска развития ХБ у детей и подростков. Однако недостаточно изученным является влияние табакокурения на развитие и клиническое течение ХБ в подростковом возрасте, а также молекулярно-генетические основы его формирования. Цель работы – исследовать особенности клинического течения и молекулярно-генетические факторы риска развития ХБ у подростков, которые курят. Проведено комплексное обследование 107 подростков. Все пациенты были разделены на три группы. В группу 1 вошли 40 подростков-курильщиков с ХБ, в группу 2 – 30 подростков с ХБ, которые никогда не курили, и группу сравнения составили 37 условно здоровых подростков-курильщиков. Исследование включало детальный сбор анамнеза, объективное обследование подростков и молекулярно-генетическое исследование. Для статистической обработки полученных результатов использовалась программа «Statistica 6.1». Результаты проведенного исследования показали, что табакокурение приводит к развитию ХБ уже в подростковом возрасте и влияет на его течение, увеличивая частоту и продолжительность обострений. Выявлена ассоциация генотипа 2G/2G гена ММР-1 (rs1799750) с риском развития ХБ у подростков-курильщиков. В то же время установлено, что наличие генотипа ТТ гена СУР1А1 (Т3801С) может рассматриваться как возможный фактор устойчивости к развитию ХБ у лиц, которые курят. Полученные данные в ходе проведенных исследований помогут разработать меры первичной профилактики и индивидуальные подходы к реабилитации подростков-курильщиков с ХБ, что позволит предупредить развитие ХОЗЛ в будущем.

Abstract. Clinical features and molecular genetic risk factors for the development of chronic bronchitis in adolescent smokers. **Ichenko S.I., Fialkovska A.A.** Chronic bronchitis (CB) remains one of the most pressing problems of pediatric pulmonology. This is due to the high prevalence of this disease and the possible transformation into chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in adults. Today, there is a large number of exogenous and endogenous risk factors for developing CB in children and adolescents. However, the effect of smoking on the development, clinical course of CB and the molecular genetic basis of its formation is insufficiently studied in adolescence. The purpose of the study is to investigate the clinical features of the course and genetic risk factors for the development of CB in adolescent smokers. A comprehensive survey of 107 adolescents was performed. All patients were divided into three groups. The group 1 included 40 adolescent smokers with CB, the group 2 – 30 adolescents with CB who never smoked, the control group included 37 conditionally healthy adolescent smokers. The study included the collection of anamnesis, an objective examination of adolescents, and a molecular genetic investigations. For statistical processing of the results obtained, the program “Statistica 6.1” was used. The results of the study showed that smoking leads to the development of CB in adolescence and affects its course, increasing the frequency and duration of

exacerbations. An association of the 2G/2G genotype of the MMP-1 (rs1799750) gene with the risk of developing CB in adolescent smokers was detected. At the same time, it was found that the presence of the TT genotype of the CYP1A1 (T3801C) gene can be considered as a possible factor of resistance to the development of CB in adolescent smokers. The data obtained in the course of the research will help develop measures of primary prevention and individual approaches to the rehabilitation of adolescents with CB, which will prevent the development of COPD in the future.

Хронічний бронхіт (ХБ) на сьогоднішній день залишається однією з найбільш актуальних проблем дитячої пульмонології. Це зумовлено високою поширеністю цього захворювання і можливою трансформацією в хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) дорослих [2]. На сьогодні існує велика кількість екзо- й ендогенних чинників, що, сумарно або поодинокі, можуть сприяти розвитку ХБ у дітей та підлітків. Проте особливе місце серед причин у підлітковому віці посідає тютюнопаління [5]. Проблема тютюнопаління серед сучасних підлітків залишається вкрай актуальною. Проведене епідеміологічне дослідження в м. Дніпро показало, що розповсюдженість вживання тютюну серед підліткового населення перевищує середньостатистичний показник на 2,4% та становить 20,8%. Це означає, що в місті щоденно палить кожний п'ятий підліток, а половина з усіх опитаних осіб хоча б раз у житті спробували палити (56,6% юнаків і 47,7% дівчат) [10]. Крім того, останніми роками значно помолодшав вік початку тютюнопаління: перші спроби палити діти роблять у віці 8-10 років, а в 17-18 років індекс курця може наблизитися до 10 пачка/років [4, 10]. Як відомо, в дорослих показник "пачка/роки" більше 10 є вірогідним фактором ризику розвитку ХОЗЛ [11]. Впливу тютюнопаління на органи дихання присвячено багато досліджень вітчизняних та іноземних науковців, у яких показано, що тютюновий дим призводить до розвитку ХОЗЛ у дорослих. Проте недостатньо робіт, присвячених впливу тютюнопаління на розвиток та перебіг ХБ саме в підлітковому віці.

Визначна роль у розвитку ХБ належить генетичним факторам. Відомо, що тільки в 15-25% курців формуються ХБ та ХОЗЛ. Молекулярні основи генетичної схильності до дії токсичних речовин, що містяться в тютюновому димі, можуть бути зумовлені поліморфізмом генів, експресія яких впливає на активність системи протеоліз-антипротеоліз, медіаторів запалення, метаболізм ксенобіотиків і антиоксидантний захист тощо [3, 8]. На сьогоднішній день доведена асоціація поліморфізму *rs1799750 1G/2G* гена *MMP-1*, поліморфізму *T3801C* гена *CYP1A1* та поліморфізму *A313G* гена *GSTP1* з розвитком ХОЗЛ у дорослих [1, 12, 13]. Проте в дітей та підлітків генетичні основи формування хроніч-

них захворювань органів дихання, за винятком бронхіальної астми та муковісцидозу, практично не вивчені.

Отже, дослідження ролі тютюнопаління в розвитку ХБ у підлітковому віці, аналіз молекулярно-генетичних факторів можуть дати додаткову інформацію про механізми його формування, що дозволить розробити методи первинної профілактики цього захворювання.

Мета роботи – дослідити особливості клінічного перебігу та молекулярно-генетичні фактори ризику розвитку ХБ у підлітків, які палять.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Для досягнення поставленої мети було проведено комплексне обстеження 107 підлітків. Усі пацієнти були розподілені на три групи. У групу 1 увійшло 40 підлітків з ХБ, які палять (середній вік – 17,5±0,2 року), у 2-у групу – 30 підлітків з ХБ, які ніколи не палили (середній вік – 16,0±0,4 року) та групу порівняння склали 37 умовно здорових підлітків, які палять (середній вік - 16,3±0,3 року). Верифікацію діагнозу ХБ проводили на підставі наказу МОЗ України № 18 від 13.01.2005 р. "Про затвердження Протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю "Дитяча пульмонологія".

Дослідження включало детальний збір анамнезу та об'єктивне обстеження підлітків. Молекулярно-генетичні дослідження проводились у Державній установі «Інститут спадкової патології АМН України» (м. Львів). Для досягнення поставленої мети були вивчені однонуклеотидний поліморфізм *rs1799750 1G/2G* гена *MMP-1*, алельні поліморфізми генів I (*CYP1A1 T3801C*) та II фази (*GSTP1 A313G*) біотрансформації ксенобіотиків. Матеріалом для молекулярно-генетичного дослідження була периферична кров підлітків-курців. Забір венозної крові здійснювали вранці натщесерце в кількості 3-5 мл в одноразові 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

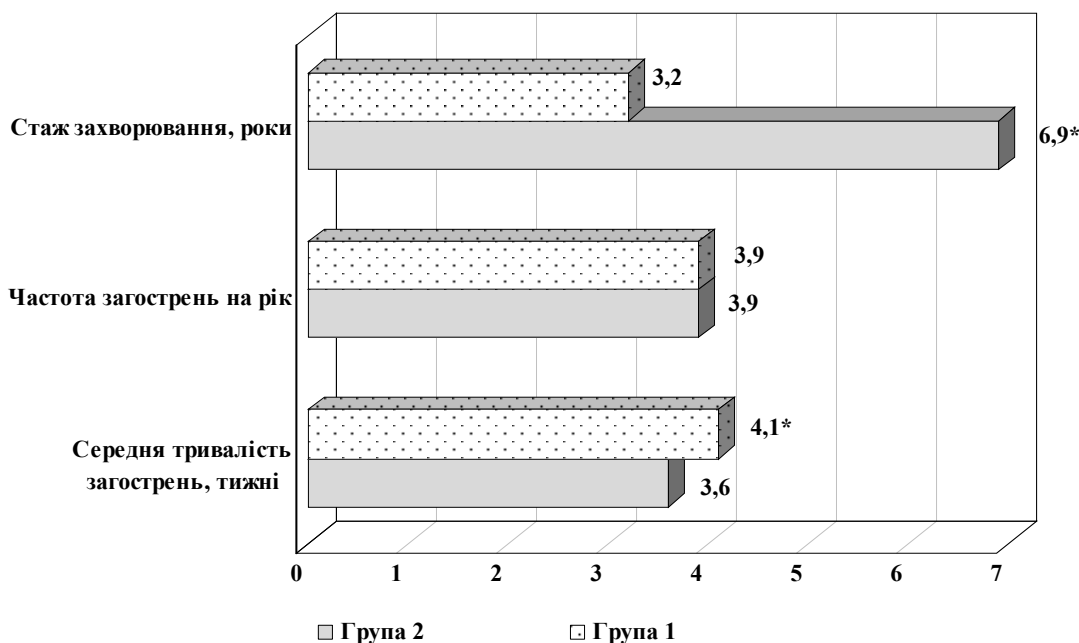
ПЛР проводили в 2% агарозному гелі в камері для горизонтального електрофорезу «MGU-202T» та в 10% поліакриламідному гелі в камері для вертикального електрофорезу «HELICON».

Статистична обробка отриманих результатів здійснювалася за допомогою персонального комп'ютера з використанням пакета прикладних програм "Statistica 6.1" (серійний номер – AGAR909E415822FA). Оцінювалися кількісні й якісні показники. При нормальному розподілі значень параметрів, що вивчалися, було визначено середнє арифметичне значення (M) та його стандартну похибку (m). У випадку розподілу, що відрізнявся від нормального, було розраховано медіану (Me) й інтерквартильний розмах (25%; 75%). Для всіх видів аналізу критичне значення рівня значущості (p) приймалося $\leq 0,05$ [6]. Асоціацію певних генотипів з ризиком розвитку патології вивчали за

допомогою розрахунку відношення шансів (OR – Odds Ratio) при 95% довірчому інтервалі (95% ДІ). Розрахунок проводили за допомогою комп'ютерної програми для аналізу генетичних даних "ГенЕксперт" (http://gen-exp.ru/calculator_or.php).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При порівнянні клініко-анамнестичних даних підлітків з ХБ, які палять, і хворих, які не палять, було встановлено, що середній стаж захворювання достовірно переважав серед пацієнтів, які не палять, і становив $6,9 \pm 0,8$ року проти $3,2 \pm 0,2$ відповідно ($p < 0,05$) (рис. 1). Кількість загострень на рік у хворих на ХБ практично не відрізнялась та становила $3,9 \pm 0,1$ проти $3,9 \pm 0,3$ ($p > 0,05$). Достовірно відрізнялася тривалість загострень, що переважала в підлітків, які палять, і в середньому становила $4,1 \pm 0,1$ тижня проти $3,6 \pm 0,1$ ($p < 0,05$).



Примітка: * - достовірність різниці ($p < 0,05$)

Рис. 1. Особливості клінічного перебігу хронічного бронхіту в обстежених підлітків

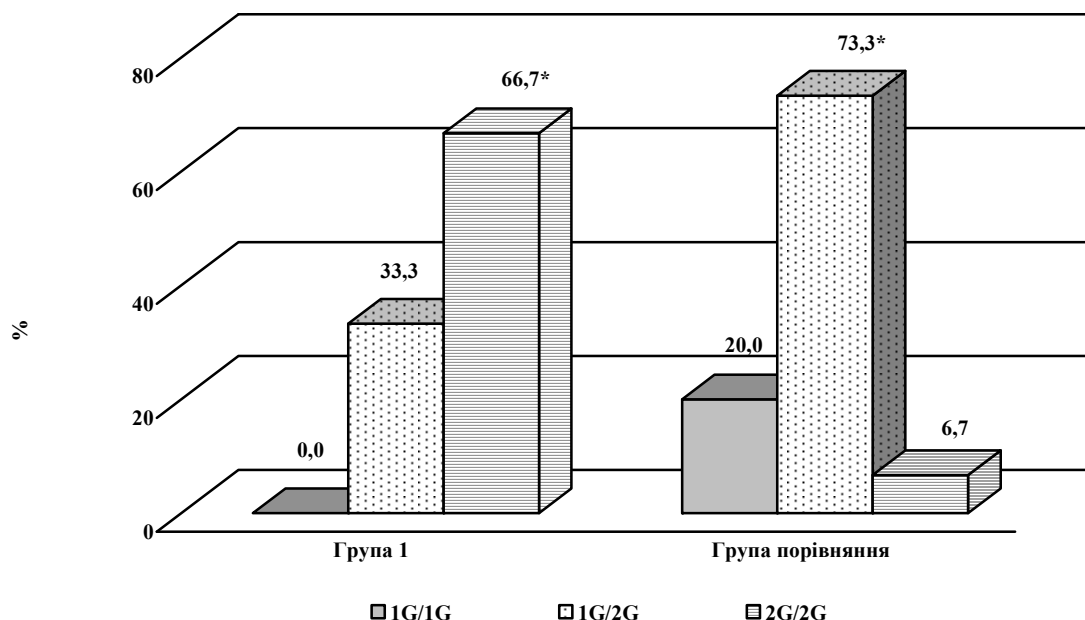
Клінічний перебіг ХБ у підлітків, які палять, порівняно з хворими, які не палять, у періоді клінічної ремісії характеризувався скаргами на постійний (65,0% проти 12,5%; $p < 0,05$) малопродуктивний кашель (95,0% проти 18,7%; $p < 0,001$) переважно в ранковий час (90,0 % проти 25,0%; $p < 0,001$). Періоди загострення ХБ у підлітків, які палять, порівняно з тими, які не палять, характеризувалися відсутністю в переважній більшості осіб сезонності (90,0% проти 25,0%;

$p < 0,001$), скаргами на малопродуктивний кашель (80,0% проти 31,2%; $p < 0,01$) з виділенням переважно слизового мокротиння (85,0% проти 25,0%; $p < 0,001$), задишку під час фізичного навантаження (60,0% проти 25,0%; $p < 0,05$) і переважанням сухих хрипів під час аускультатії (70,0% проти 6,3%; $p < 0,05$). У хворих, які не палять, під час аускультатії достовірно частіше реєструвалися вологі різнокаліберні (56,2%

проти 20,0%; $p < 0,05$) і поєднані хрипи (37,5 % проти 10,0%; $p < 0,05$).

Результати молекулярно-генетичного дослідження показали статистично значущу відмінність між групою 1 і групою порівняння

Так, у пацієнтів групи 1 достовірно переважала частота гомозиготного генотипу $2G/2G$ (66,7% проти 6,7%; $OR=28,00$; 95% ДІ (2,82-277,97)) однонуклеотидного поліморфізму $rs1799750$ $1G/2G$ гена $MMP1-1607$ (рис. 2).



Примітка: * - достовірність різниці ($p < 0,05$).

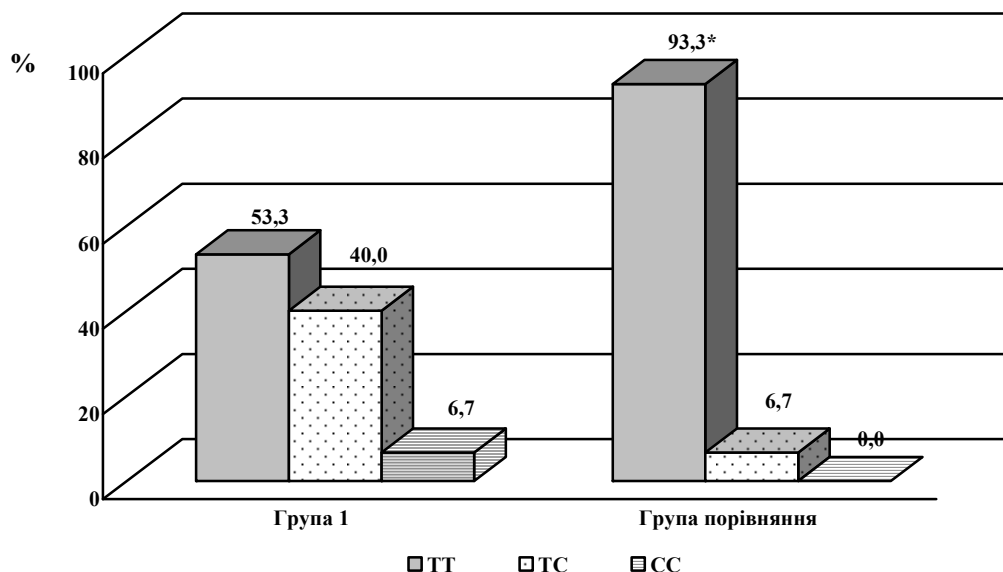
Рис. 2. Розподіл частот генотипів гена $MMP-1$ за однонуклеотидним поліморфізмом $rs1799750$ $1G/2G$ у досліджуваних групах

У групі порівняння достовірно частіше зустрічався гетерозиготний генотип $1G/2G$ (73,3% проти 33,3%; $OR=0,18$; 95% ДІ (0,04-0,87)) цього гена. Як відомо, гомозиготний варіант з делецією гуаніну $2G$ має більш високу транскрипційну активність, ніж гетерозиготний варіант гена, що зумовлює підвищення ферментативної активності $MMP-1$. А відсутність інсерцій/делецій гуаніну зумовлює нормальний рівень синтезу й активності ферменту [3, 12]. D. Woode і співавт. (2015) показали, що тютюновий дим збільшує експресію гена $MMP-1$, що призводить до зростання продукції MMP в епітеліальних клітинах легень і порушення рівноваги в системі “протеази-антипротеази” [16].

Аналіз частотного розподілу генотипів гена $CYP1A1$ показав достовірне збільшення частки гомозиготних носіїв генотипу TT у групі респіраторно асимптомних підлітків-курців порівняно з групою 1 (93,3 % проти 53,3%, $\chi^2=6,21$; $p < 0,05$; $OR=0,08$; 95% ДІ (0,01-0,79)) (рис. 3).

Поліморфізм $T3801C$ гена $CYP1A1$ зумовлює амінокислотну заміну тиміну на цитозин у структурі каталітичного центру ферменту, що призводить до зростання ферментативної активності ензиму та накопичення в клітинах активних токсичних речовин, зокрема активних молекул кисню (АМК). Відомо, що АМК мають високу цитотоксичність по відношенню до всіх типів клітин та опосередковують безліч процесів, що сприяють розвитку ХОЗЛ: пошкоджують фібробласти, знижують активність сурфактанта, стимулюють утворення тромбоксану, підвищують проникність епітелію, порушують функцію війок тощо [7, 9]. A. Vibhutia (2010), а згодом С.-D. Wang (2015), вивчаючи поліморфізм $3801T/C$ гена $CYP1A1$ в азіатів, встановили, що ризик розвитку ХОЗЛ був асоційований саме з генотипом CC [14, 15].

Аналіз розподілу частот генотипів гена $GSTP1$ не виявив достовірної різниці між групою 1 та групою порівняння ($\chi^2=1,08$; $p > 0,05$).



Примітка: * - достовірність різниці ($p < 0,05$).

Рис. 3. Розподіл частот генотипів гена *CYP1A1* за однонуклеотидним поліморфізмом *T3801C* у досліджуваних групах

ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що тютюнопаління призводить до розвитку хронічного бронхіту вже в підлітковому віці та впливає на його перебіг, збільшуючи частоту та тривалість загострень.

2. У результаті проведеного молекулярно-генетичного дослідження виявлена асоціація генотипу 2G/2G гена MMP-1 (rs1799750) з ризиком розвитку хронічного бронхіту в підлітків, які палять. У той же час встановлено, що наявність генотипу TT гена *CYP1A1* (*T3801C*) може роз-

глядатися як можливий фактор стійкості до розвитку цієї патології в осіб, які палять.

3. Отримані дані під час проведених досліджень допоможуть розробити заходи первинної профілактики та індивідуальні підходи для реабілітації підлітків з ХБ, що дозволить попередити розвиток ХОЗЛ у майбутньому.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Анализ генетических факторов, вовлечённых в развитие хронической обструктивной болезни лёгких; оценка вклада генов биотрансформации ксенобиотиков и антиоксидантной защиты / Г. Ф. Корытина и др. *Пульмонология*. 2013. № 1. С. 25-31. DOI: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2013-0-1-25-31>
2. Динаміка захворюваності та поширеності бронхолегеневої патології у дітей / Ю. Г. Антипкін та ін. *Современная педиатрия*. 2016. № 2. С. 73-76. DOI: <https://doi.org/10.15574/SP.2016.74.73>
3. Долінчук Л. В., Басанець А. В., Андрущенко Т. А. Генетичні аспекти розвитку хронічного обструктивного захворювання легень. *Укр. журнал з проблем медицини праці*. 2013. Т. 1, № 34. С. 44-56.
4. Ільченко С. І., Фіалковська А. О., Іванусь С. Г. До проблеми розповсюдженості та профілактики тютюнокуріння серед підлітків середніх загальноосвітніх шкіл. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2015. № 1. С. 36-38.
5. Ільченко С. І., Фіалковська А. О. Прогнозування ризику розвитку хронічного бронхіту у підлітків-курців. *Здоров'я ребенка*. 2017. № 4. С. 29-33. DOI: <http://dx.doi.org/10.22141/2224-0551.12.4.2017.107624>
6. Ланг Т. А., Сесик М. Как описывать статистику в медицине: руководство для авторов, редакторов и рецензентов / пер. с англ. под ред. В. П. Леонова. 2-е изд. Москва: *Практическая медицина*. 2011. 480 с.
7. Лемко О. І. Деякі аспекти етіології, патогенезу та перебігу хронічного обструктивного захворювання легень (частина 1). *Науковий вісник Ужгородського університету*. 2012. Т. 43, № 1. С. 180-189.
8. Роль поліморфізму генів I та II фази біотрансформації ксенобиотиків у розвитку рецидивуючого та хронічного бронхіту у підлітків-курців / С. І. Ільченко та ін. *Медичні перспективи*. 2017. Т. XXII, № 2. С. 85-90. DOI: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2017.2.109834>

9. Соодаева С. К. Свободнорадикальные механизмы повреждения при болезнях органов дыхания. *Пульмонология*. 2012. № 1. С. 5-10. DOI: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2012-0-1-5-10>

10. Фіалковська А. О. Епідеміологічне дослідження поширеності тютюнокуріння серед сучасних підлітків. *Здоров'є ребенка*. 2016. № 7. С. 112-116. DOI: <http://dx.doi.org/10.22141/2224-0551.7.75.2016.86735>

11. Чучалин А. Г., Сахарова Г. М., Новиков Ю. К. Практическое руководство по лечению табачной зависимости. Москва, 2001. 14 с.

12. A study on the correlation of matrix metalloproteinase MMP1 in COPD and smoking in the North Indian population / V. Rohil et al. *Asian Journal of Medical Sciences*. 2017. Vol. 8, Issue 1. P. 5-14. DOI: <https://doi.org/10.3126/ajms.v8i1.16020>

13. Association between glutathione S-transferase P1 Ile (105) Val gene polymorphism and chronic obstructive pulmo-

nary disease: A meta-analysis based on seventeen case-control studies / L. Yang et al. *Meta Gene*. 2015. Vol. 6. P. 59-64. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mgene.2015.08.007>

14. CYP1A1, CYP1A2 and CYBA gene polymorphisms associated with oxidative stress in COPD / A. Vibhutia et al. *Clinica Chimica Acta*. 2010. Vol. 411, Issues 7-8. P. 474-480.

DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2009.12.018>

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

16. Woode D., Shiomi T., D'Armiento J. Collagenolytic matrix metalloproteinases in chronic obstructive lung disease and cancer. *Cancer*. 2015. Vol. 7, No. 1. P. 329-341. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers7010329>

REFERENCES

1. Korytina GF, Akhmadishina LZ, Zagidullin SZ, Victorova TV. [Analysis of genetic factors involving in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: contribution of xenobiotic biotransformation and antioxidant defense genes]. *Russian Pulmonology*. 2013;1:25-31. Russian. doi: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2013-0-1-25-31>

2. Antypkin JG, Chumachenko NG, Umanets TR, Lapshin VF. [The aspects of respiratory organs pathological conditions dynamics among child population]. *Sovremennaya pediatriya*. 2016;2(74):73-77. Ukrainian. doi: <https://doi.org/10.15574/SP.2016.74.73>

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

4. Ilchenko SI, Fialkovska AO, Ivanus SH. [To the problem of spreading and prevention of tobacco smoking among teenagers of secondary schools]. *Actual Problems of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology*. 2015;1:36-38. Ukrainian.

5. Lang TA, Secic M. [How to report statistics in Medicine. Annotated Guidelines for Authors, Editors, and Reviewers]. 2nd ed. Moskva: Prakticheskaya meditsina. 2011;480. Russian.

6. Ilchenko S, Fialkovska A. [Predicting the risk of chronic bronchitis in teenage smokers]. *Child's Health*. 2017;12(4):29-33. Ukrainian. doi: <http://dx.doi.org/10.22141/2224-0551.12.4.2017.107624>

7. Lemko OI. [Some aspects of etiology, pathogenesis and duration of the chronic obstructive pulmonary disease (Part I)]. *Scientific Bulletin of Uzhhorod University*. 2012;1(43):180-9. Ukrainian.

8. Ilchenko SI, Fialkovska AA, Kramarenko NN, Makukh GV. [The role of polymorphism of genes I and II phase of biotransformation of xenobiotics in the development of recurrent and chronic bronchitis in adolescents-

smokers]. *Medicni perspektivi*. 2017;XXII(2):85-90. Ukrainian. doi: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2017.2.109834>

9. Soodaeva SK. [Free radical mechanisms of injury in respiratory disease]. *Russian Pulmonology*. 2012;1:5-10. Russian. doi: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2012-0-1-5-10>

10. Fialkovskaia AA. [Epidemiological Study of Smoking Prevalence among Teenagers]. *Child's Health*. 2016;7(75):112-116. Ukrainian. doi: <http://dx.doi.org/10.22141/2224-0551.7.75.2016.86735>

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

12. Rohil V, Vijayan VK., Kumar R, et al. A study on the correlation of matrix metalloproteinase MMP1 in COPD and smoking in the North Indian population. *Asian Journal of Medical Sciences*. 2017;8(1):5-14. doi: <https://doi.org/10.3126/ajms.v8i1.16020>

13. 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: <https://doi.org/10.1016/j.mgene.2015.08.007>

14. Vibhutia A, Arifa E, Mishraa A, et al. CYP1A1, CYP1A2 and CYBA gene polymorphisms associated with oxidative stress in COPD. *Clinica Chimica Acta*. 2010; 411:474-80. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2009.12.018>

15. 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: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/942958>

16. Woode D, Shiomi T, D'Armiento J. Collagenolytic matrix metalloproteinases in chronic obstructive lung disease and cancer. *Cancer*. 2015;7(1):329-41. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers7010329>

Стаття надійшла до редакції
19.06.2019