

Ю. М. Мостовой, Н. С. Слепченко, К. Д. Дмитрієв ВПЛИВ ГЕНЕТИЧНИХ ФАКТОРІВ НА РОЗВИТОК ТА ПЕРЕБІГ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

ВЛИЯНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА РАЗВИТИЕ И ТЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ

Ю. М. Мостовой, Н. С. Слепченко, К. Д. Дмитрієв

Резюме

Согласно современным представлениям, хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) — это мультифакториальное заболевание с системными проявлениями. Считается, что основным фактором риска развития ХОЗЛ является курение и в меньшей степени — поллютанты атмосферы окружающей внешней среды. Однако имеется информация о том, что полиморфизм ряда генов способен на глубоком уровне влиять на функции трахеобронхиального дерева, иммунной системы, нарушать баланс целого ряда ферментных систем, а также оказывать влияние на эффективность лечения больных ХОЗЛ.

Статья посвящена анализу сведений литературы о значении генетических факторов в развитии и прогрессировании ХОЗЛ, их влиянии на эффективность терапии и прогноз.

Ключевые слова: хроническое обструктивное заболевание легких, генетические факторы, профилактика, лечение.

Укр. пульмонолог. журнал. 2018, № 3, С. 52–58.

Мостовой Юрій Михайлович
Вінницький національний медичний університет
ім. М. І. Пирогова МОЗ України
Завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини
Д. мед. н., професор
28/59, вул. 600-річчя, м. Вінниця, 21021, Україна
Тел.: 380432 44-62-30

INFLUENCE OF GENETIC FACTORS ON THE DEVELOPMENT AND COURSE OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Yu. M. Mostovoy, N. S. Slepchenko, K. D. Dmytriiev

Abstract

According to current views chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a multifactorial disease with a systemic manifestations. It is believed that the main determining risk factor is a smoking, while environmental air pollution occupies the second place. At the same time, there are certain scientific proofs that a polymorphism of a number of genes can at the deeper level influence the function of the trachea-bronchial tree, immune system, cause an imbalance of a range of enzyme systems, overall compromising the effectiveness of COPD treatment.

The article is devoted to the analysis of available data from the literature on a role of genetic factors in development and progress of COPD, their influence on treatment efficacy and prognosis.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, genetic factors, prophylaxis, treatment.

Ukr. Pulmonol. J. 2018; 3: 52–58.

Yurii M. Mostovoy
Vinnitsia national medical university
named after M. I. Pyrogov MOH of Ukraine
Chief of internal diseases propaedeutics chair
Doctor of medicine, professor
28/59, 600-richia, Vinnytsia, 21021, Ukraine
Tel.: 380432 44-62-30

Згідно із сучасними поглядами, хронічне обструктивне захворювання легень — це мультифакторіальне захворювання із системними проявами. Вважається, що основним фактором ризику розвитку ХОЗЛ є паління і у меншій мірі поллютанти зовнішнього середовища та генетичні фактори. Проте наявна інформація про те, що поліморфізм генів здатен на глибокому рівні впливати на функції трахеобронхіального дерева, імунної системи, порушувати баланс цілої низки ферментних систем, а також впливати на ефективність лікування. Роль генетичних факторів у розвитку ХОЗЛ можна опосередковано виявити ще з перших міжнародних рекомендацій Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2001 року та пізніших дослідженнях [36], де була відображена інформація про частоту виникнення ХОЗЛ у курців, яка складала лише 10–20 %, тобто впливу лише зовнішніх поллютантів часто недостатньо для розвитку ХОЗЛ, а необхідне поєднання різноманітних зовнішніх та внутрішніх факторів. Роль генетичних факторів у ризику виникнення ХОЗЛ прослідковувалась в цілій низці популяційних досліджень 80-90-х років минулого сторіччя, які вказували на більшу поширеність ХОЗЛ в межах сімей. Зв'язки батьки-дитина, дитина-дитина та близнюків мали сильнішу кореляцію із ризиком виникнення ХОЗЛ в порівнянні із силою зв'язку між чоловіком та дружиною, що вказувало на наявність

певних спадкових факторів ризику розвитку ХОЗЛ. В результаті такої поширеності ХОЗЛ був зроблений висновок про одночасну участь кількох різноманітних генів в патогенезі ХОЗЛ, а не роль однієї фенотипово значимої мутації.

Наступним кроком досліджень було визначення генетичних детермінант шляхом повногеномного пошуку асоціацій (GWAS –genome-wide association study), які б відповідали за підтримання та динаміку функції зовнішнього дихання, а саме об'єму форсованого видиху за 1 секунду (ОФВ₁), форсованої життєвої ємності легень (ФЖЄЛ) та співвідношення ОФВ₁/ФЖЄЛ. В результаті проведених досліджень було знайдено розташування генів, що відповідають за різні параметри ФЗД. Інформація про розташування генетичних детермінант параметрів ФЗД наведена у таблиці 1.

Таблиця 1

Генетичні детермінанти показників ФЗД

Ділянка геному	Показник ФЗД
6 Хромосома	ОФВ ₁
21 Хромосома	ФЖЄЛ
4 Хромосома	ОФВ ₁ /ФЖЄЛ
18 Хромосома	ОФВ ₁ , ФЖЄЛ
2q хромосома	ОФВ ₁ /ФЖЄЛ,
12р хромосома	ОФВ ₁
19q хромосома	Хронічний бронхіт
12р хромосома	ОФВ ₁

© Мостовой Ю. М., Слепченко Н. С., Дмитрієв К. Д., 2018.

www.search.crossref.org

DOI: 10.31215/2306-4927-2018-101-3-52-58

Подальшим предметом дослідження геному шляхом GWAS був пошук генетичних детермінант розвитку емфіземи. В результаті цих досліджень була знайдена ціла низка локусів, які відповідають за розвиток емфіземи.

В одному із досліджень було виявлено п'ять ділянок геному, які відповідали за розвиток ХОЗЛ з емфіземою:

1. 4q31 біля взаємодіючого протеїну "hedgehog" (HNIP-hedgehog interacting protein) та 15q25 біля Альфа 5 субодиниці нікотинового холінергічного рецептору (CHRNA5- Cholinergic receptor nicotinic alpha 5 subunit) пов'язані зі збільшенням ризику ХОЗЛ асоційованого з палінням.

2. 4q31, 8q24 та 10p12 асоційовані з білками міграції TRAPPC9 (Trafficking Protein Particle Complex 9) та KIAA1462 (Junctional Cadherin 5 Associated) пов'язані із ризиком виникнення ХОЗЛ [4].

В іншому дослідженні був знайдений зв'язок між мутаціями генів альфа 3 субодиниці нікотинового холінергічного рецептору (CHRNA3 — Cholinergic receptor nicotinic alpha 3 subunit), альфа субодиниці протеасоми 4 типу (PSMA4 — Proteasome subunit alpha type-4) та ADAM металопротеїнази з тромбоспоніном тип 1 мотив 7 (ADAMTS7 - ADAM metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif 7) та ризиком розвитку ХОЗЛ [23].

Загалом у різних дослідженнях знайшли біля 97 сигналів ДНК, які пов'язані із підвищеним ризиком виникнення ХОЗЛ [46].

Подальші дослідження після дослідження геному зосереджувались на вивченні ролі окремих генів та їх поліморфізму у збільшенні чи зменшенні ризику виникнення ХОЗЛ, ризику виникнення загострень, супутньої патології чи ефективності лікування.

В патогенез ХОЗЛ залучена ціла низка ферментних систем, які регулюють захисні реакції проти зовнішніх полютантів, інфекції, а також каскад імунозапальних реакцій. Виділяють кілька груп генів, поліморфізм яких може збільшувати чи зменшувати ризик розвитку ХОЗЛ та його ускладнень. До цих генів належать наступні групи.

1. Гени, що регулюють ферменти оксидантно-антиоксидантної системи.

2. Гени, що регулюють ферменти гідролітично-антигідролітичної системи.

3. Гени, що регулюють ферменти протеолітично-антипротеолітичної системи.

4. Гени медіаторів запалення.

5. Гени, що регулюють експресію

6. Гени, що регулюють синтез сурфактанта.

7. Фактори епігенетичної спадковості [56].

8. Гени, що регулюють вроджений та набутий імунітет.

Як бачимо, у формуванні нормального гомеостазу трахеобронхіального дерева бере участь ціла низка ферментних систем. Така кількість залучених генів створює доволі значний субстрат для розвитку не лише мутацій одного гена, а й поєднання декількох мутацій в одного пацієнта.

Оксидантно-антиоксидантна система бере участь у знешкодженні вільних радикалів, які утворюються в тканинах як у дихальному ланцюгу мітохондрій, так і протягом патологічних процесів в результаті імунологічних реакцій. Оксидантний гомеостаз забезпечується цілою низкою ферментів, поліморфізм яких впливає на ризик розвитку ХОЗЛ. До цих ферментів належать наступні:

1. Глутатіон-S-трансфераза.

2. Мікросомальна епоксид-гідролаза.

3. Гем-оксигеназа.

4. Супероксид дисмутаза.

Глутатіон-S-трансфераза (ГСТ) клас ферментів, який приймає участь у кон'югації різноманітних ксенобіотиків шляхом з'єднання SH-групи з електрофільними атомами С, N, S, O, які утворюються в ході оксидативного стресу [7]. Виділяють 8 класів цих ферментів: альфа (ГСТА), мію (ГСТМ), пі (ГСТП), тета (ГСТТ), сігма, зета, каппа та чи [35]. Як відомо вільні радикали володіють високою хімічною активністю та шляхом реакцій окислення здатні пошкоджувати різні клітинні структури, включаючи різноманітні білки та нуклеїнові кислоти. Клас ферментів ГСТ відіграє важливу роль у попередженні вільнорадикального окислення важливих структур клітини. Також в дослідженнях була продемонстрована важлива роль ферментів ГСТ у кон'югації токсичних речовин, що містяться в цигарковому димі. Це, як наслідок, зменшує токсичний та канцерогенний вплив цих речовин [43].

Виникнення мутацій у генах вказаних ферментів порушуватимуть їх протективну роль по відношенню до зовнішніх полютантів та вільних радикалів, що утворюються в процесі метаболізму. Це збільшуватиме вплив шкідливих речовин на трахеобронхіальне дерева і, як наслідок, ризик виникнення ХОЗЛ. У дослідженнях був виявлений взаємозв'язок між 3 групами ферментів ГСТ — ГСТМ1, ГСТП1 та ГСТТ1 — та ризиком виникнення ХОЗЛ. Гени ГСТП1 мають найвищий рівень експресії в легеневій тканині. В кількох дослідженнях був знайдений взаємозв'язок між делеціями у генах ГСТМ1 та ГСТТ1 та ризиком виникнення та швидкістю прогресування ХОЗЛ в порівнянні зі здоровою популяцією [39]. Делеція у відповідних генах (ГСТМ1 (-) та ГСТТ1 (-)) зустрічалась у приблизно 60 % пацієнтів з ХОЗЛ та лише у 36 % загальної популяції [5]. Наявність поліморфізму гена ГСТП1 асоціювалась із ступенем бронхіальної обструкції та ризиком виникнення ХОЗЛ в різних генетичних моделях за даними мета-аналізу [54].

Оскільки ферментні системи експресуються в різних тканинах не дивним є участь цих ферментів у патогенезі інших захворювань. Були знайдені зв'язки між поліморфізмом генів ГСТМ1 та ГСТТ1 із розвитком цілої низки захворювань:

1. Бронхіальна астма [2].

2. Ревматоїдний артрит [15].

3. Системна склеродермія.

4. Хвороба Паркінсона [30].

5. Цукровий діабет [24].

6. Деякі форми раку [7, 38].

Ще одним ферментом, який бере участь у нейтралізації шкідливих речовин, а саме епоксидів, є мікросомальна епоксид гідролаза (МЕГ). Цигарковий дим містить значну кількість епоксидів — епоксibenзантрацен, епоксидні сполуки фенантрени, та інші, тому мутації в ділянці гену МЕГ, що призводять до зменшення активності фермента, збільшуватимуть негативний вплив епоксидів цигаркового диму на трахеобронхіальне дерево, а також інші органи та системи, куди епоксиди потрапляють з током крові. Епоксиди доволі активні хімічні сполуки, вони здатні зв'язуватись з білками, рибонуклеїновою кислотою (РНК) та дезоксирибонуклеїновою кислотою (ДНК), реалізуючи цитотоксичний та генотоксичний ефекти. У дослідженні були визначені дві можливі мутації гену, які ведуть до заміни амінокислот у положеннях His113 та His139, що зменшують актив-

ність МEG на 50 та 25 % відповідно. Гомозиготність His113/His139 асоціювалась із швидшим зниженням показників функції зовнішнього дихання.

Епоксиди, володіючи проканцерогенними властивостями, здатні викликати значну кількість мутацій, особливо при зниженні активності мітросомальної пероксид оксидази, тому мутації гена цього ферменту збільшують ризик виникнення раку різної локалізації. Виявлені зв'язки між мутаціями гену МEG та наступними видами раку:

1. Рак молочної залози;
2. Гепатоцелюлярна карцинома;
3. Рак носо- та ротоглотки, гортані;
4. Рак сечового міхура;
5. Рак легень [42];
6. Гостра лімфобластна лейкемія [45].
7. Рак легень асоційований з палінням.

Зменшення здатності метаболізувати шкідливі фактори сигаретного диму при мутаціях МEG також пов'язане із ризиком виникнення ХОЗЛ [22].

Гем-оксигеназа-1 (ГО-1) є основним ферментом катаболізму гему, основною роллю якого є попередження оксидативного стресу. Його превентивна роль у попередженні розвитку емфіземи, пов'язаної з палінням [50], була визначена в пацієнтів. Активність гену залежить від рівня його експресії, яка в свою чергу залежить від довжини гуанідин-тимідинових (ГТ) послідовностей в кінці гена. В одному з досліджень визначали кількість випадків та залежність емфіземи від довжини повторів у двох групах — курці з та без емфіземи. Було виділено 3 види поліморфізму ГТ послідовностей: S-клас аллель (кількість повторів < 25), M-клас аллель (25–29) та L-клас аллель (≥ 30). Було виявлено, що у курців з емфіземою кількість аллелів L класу була більшою, ніж у курців без емфіземи.

З поліморфізмом гем-оксигенази-1 пов'язана ціла низка захворювань:

1. Загальні: реперфузійні та ішемічні враження, запалення, імунна дисфункція, реакція відторгнення трансплантата.
2. Серцево-судинні захворювання: інфаркт міокарда, атеросклероз, артеріальна гіпертензія, рестенози судин.
3. Нирки: гостра ниркова недостатність, гломерулонефрит, діабетична нефропатія, полікістоз нирок.
4. Легені: враження легень спровоковані гіпо- чи гіпероксією, емфізема, плеврит.
5. Печінка: сепсис, цироз.
6. Нервова система: ураження спинного мозку, цереброваскулярні події, хвороба Альцгеймера.
7. Інші: прееклампсія, затримка внутрішньоутробного розвитку плода, рак, кератит, ретинопатія, синдром набутого імунodefіциту.

Супероксид дисмутаза (СОД) приймає участь у знешкодженні супероксид аніону, який утворюється в процесі енергетичного метаболізму, перетворюючи його на пероксид водню та попереджаючи uszkodження тканин. Наразі дослідження визначали зв'язок поліморфізму марганцевої супероксид дисмутази та позаклітинної СОД з розвитком ХОЗЛ. Поліморфізм гену марганцевої СОД в ділянці інтрону G5774A є фактором ризику ХОЗЛ. Такий аллель зустрічається набагато частіше у пацієнтів із дуже важким ХОЗЛ. Позаклітинна СОД може підвищувати плазменний рівень СОД, що справляє захистний ефект. У дослідженні було показано, що частота аллелей G, CG чи GG вища у здорових курців, ніж у пацієнтів з ХОЗЛ.

Мутації супероксид дисмутази пов'язані із боковим аміотрофічним склерозом, гепатоцелюлярною карциномою.

Наступною групою є група ферментів гідролітично-антигідролітичної системи. До неї належать: інгібітор серин протеази 1 та 2 (SERPINA1 та SERPINA2), L-антихімотрипсин (SERPINA3), матриксні металопротеїнази, дезинтегрин та металопротеїназо-домен-вмісний білок 33 (ADAM33), дипептидил пептидаза 4 (ДПП4), цистеїн протеази.

SERPINA1 належить до сімейства α1-антитрипсин (ААТ). Основною функцією цього ферменту є інактивація еластази нейтрофілів та попередження uszkodження тканин. 7 різних мутацій (rs8004738, rs17751769, rs709932, rs11832, rs1303, rs28929474, rs17580) цього гену асоціюються з розвитком ХОЗЛ та емфіземи.

SERPINE2 відіграє важливу роль у коагуляції та фібринолізі. В перших дослідженнях було виявлена асоціація 18 мононуклеотидних мутацій із розвитком ХОЗЛ, проте лише 5-6 мутацій виявилися значимими в подальших дослідженнях [48].

SERPINE3 інгібує катепсин G. Дві мутації цього гену асоціювалися зі зниженням рівня L-антихімотрипсину.

У цій групі ферментів існує ціла низка, вплив яких на перебіг ХОЗЛ ще недостатньо вивчений, зокрема інтерес для подальших досліджень може представляти кортикостероїд-зв'язуючий протеїн (SERPINA6).

Матриксні металопротеїнази (ММП) після активації беруть участь у деградації базальної мембрани та позаклітинного матриксу, вони інгібуються тканинним інгібітором металопротеїнази, що попереджає фіброз тканин. У групі цих ферментів виділяють три — ММП-1, ММП-9 та ММП-12, які пов'язані із розвитком ХОЗЛ та емфіземи. Дикий тип (1G/1G) ММП-1 знижує експресію даного ферменту, що справляє протективну роль по відношенню до погіршення функції легень, що було продемонстровано в одному із досліджень. Наступні мутації у гені ММП-1 та ММП-3 мають слабку асоціацію із виникненням ХОЗЛ: ММП-1 rs1799750 1G>2G та ММП-3 rs3025058 5A>6A [16].

Мутація в зоні промотора гену ММП-9 — rs3918242 C>T - здатна збільшувати активність відповідного ферменту, що пов'язано із тяжкістю перебігу ХОЗЛ. Поліморфізм ММП-9 асоціюється із прогресуванням емфіземи у курців з ХОЗЛ.

Різні мутації ММП-12 можуть справляти як протективний вплив у дітей з астмою, так і у курців (rs1276109), знижуючи ризик виникнення ХОЗЛ, так і впливати на швидкість зниження функції легень (гаплотіди аллелі MMP12 Asn257Ser).

Деякі дослідження виявили збільшення рівню експресії ММП-13 у пацієнтів з ХОЗЛ, що пов'язано із пошкодженням та ремоделюванням тканин. ММП-13 переважно експресується у макрофагах та пневмоцитах 2 типу [6].

Ген ADAM33 експресується в гладенькій мускулатурі та фібробластах легень. Дослідження останніх років були зосереджені на поліморфізмі цього гену. В різних дослідженнях виявили зв'язок різних гаплотипів зі значно підвищеним ризиком виникнення ХОЗЛ. Гаплотипи 13481 та 12418GG асоціювались зі значно підвищеним ризиком ХОЗЛ [19]. В іншому дослідженні був знайдений зв'язок 7 локусів (T2, T1, S1, S2, V4, Q-1, F+1) та чотирьох гаплотипів (H2, H5, H6, H9) із патогенезом ХОЗЛ. Поліморфізм гену також пов'язаний зі швидкістю зниження ОФВ1, ОФВ1 % та ОФВ1/ФЖЕЛ. Проте поліморфізм ADAM33 пов'язаний лише із ризиком виникнення хвороби, а не її тяжкістю [32].

Ціла низка досліджень була присвячена поліморфізму генів імунітету. Дослідження були зосереджені на наступних

групах: цитокіни та хемокіни, паттерн розпізнаючі рецептори (ППР), фактори транскрипції.

Вітамін Д зв'язуючий протеїн (ВДЗП) активує макрофаги. Він діє як хемотактичний фактор та відіграє роль в регуляції запальної відповіді і зниженні антиоксидантного навантаження. В одному із досліджень було виявлено, що частота GC*1F гомозигот була вищою у пацієнтів з ХОЗЛ, аніж у здорових курців. ОФВ1 у пацієнтів з аллелю GC*1F знижується швидше. Цей аллель також є фактором ризику виникнення ХОЗЛ, в той час як аллель GC2 має протективну роль по відношенню до ХОЗЛ.

Трансформуючий фактор росту бета 1 (TGF- β 1) регулює індукцію факторів запалення, які відповідають за прогресування та розвиток ХОЗЛ. Він продукується хондроцитами, моноцитами, фібробластами, деякими специфічними Т-клітинами. В одному із досліджень було виявлено 3 мутації цього гена, які пов'язані із виникненням ХОЗЛ. Одна з мутацій знаходиться в ділянці екзону — rs1982073, а дві інші — в ділянці промотора — rs2241712, rs1800469. В іншому дослідженні було продемонстровано, що частота поширення поліморфізму 869T/C значно вища у пацієнтів з ХОЗЛ, ніж у контрольній групі. Різні варіанти цього гена можуть справляти як протективний вплив по відношенню до новоутворень, так і збільшувати ризик їх виникнення [11].

Фактор некрозу пухлин альфа (TNF- α) збільшує експресію прозапальних цитокінів шляхом активації ядерного фактору- κ B та відіграє важливу роль при ХОЗЛ та системному запаленні. Наразі вивчався поліморфізм гену в 308 локусі, а саме два варіанти TNF- α 308*1 та TNF- α 308*2 відповідно до різних G/A локусів. Останній варіант може збільшувати експресію TNF- α та тісно асоціюється із ХОЗЛ. TNF- α 308*1/2 тісно асоціювалась із розвитком ХОЗЛ. Частота зустріваності TNF2 алелі була значно вища серед пацієнтів з бронхітом та складала 19 % в порівнянні з 2,4 % у контрольній групі, що також підтверджувалося в подальших дослідженнях. Також було проведено дослідження з 2-ох річним періодом спостереження. Гомозиготи AA (аденін-аденін) мали меншу оборотність бронхіальної обструкції та більший рівень смертності. Був зроблений висновок, що A аллель є предиктором гіршого прогнозу ХОЗЛ. На додачу до TNF- α 308, був знайдений поліморфізм TNF- α +489G/A, TNF- α 376G/A та TNF- α -238G/A. Поліморфізм TNF- α +489G/A асоціювався зі збільшенням ризику виникнення ХОЗЛ. Мутації TNF- α також асоціюються з ризиком виникнення раку легень, чутливістю до туберкульозу та астмою [57].

Група інтерлейкіну-1 (IL) включає IL1 α , IL1 β та антагоніст рецептора IL-1 (IL1ra). IL1 β є прозапальним цитокіном, який є медіатором як гострого, так і хронічного запалення. Була виявлена асоціація поліморфізму -511 C/T, -31 T/C IL1 β та мутація в ділянці тандемних повторів IL-1RN щодо виникнення ХОЗЛ, що є суперечливими. Так у дослідженні проведеному в Японії не було знайдено зв'язку між цими мутаціями та ризиком виникнення ХОЗЛ [14], в той час як в Східноазійській популяції був знайдений зв'язок цих мутацій із ризиком виникнення ХОЗЛ [52]. Мутації в ділянці тандемних повторів IL-1RN-2 мали протективний вплив у чоловіків, в той час як IL-1RN-2 та IL-1RN-1 корелювали із підвищеним ризиком виникнення ХОЗЛ у жінок [39]. Мутації гена IL1 β асоціюються з розвитком раку легень [10].

Інтерлейкін-6 (IL-6) продукується в основному мононуклеарними фагоцитами, проте інші клітини, такі як В та Т лімфоцити, ендотеліоцити, гепатоцити, клітини кісткового мозку також продукують цей цитокін. Він відіграє роль у дозріванні та акти-

вації В та Т лімфоцитів і тому регулює імунну відповідь та запалення. Кілька мутацій цього гена — rs1800797, rs1800796 - асоціювались із розвитком ХОЗЛ, а мутація rs1800795 асоціювалась зі швидким зниженням функції легень. Мутації цього гена також асоціюються із ризиком розвитку раку легень [27].

Інтерлейкін-8 (IL-8), прозапальний хемокін, який регулює ініціацію запальної відповіді, відіграє роль в активації та міграції нейтрофілів з периферичної крові до тканин. Генетичний поліморфізм цього фермента відіграє важливу роль в розвитку різної патології. Генотип -351A/A асоціювався із підвищеним ризиком виникнення ХОЗЛ, а поєднання цієї мутації із мутацією rs25882 колоніє-стимулюючого фактора 2 збільшувало ризик розвитку ХОЗЛ в 5 разів, що відображає важливість цих генів у розвитку ХОЗЛ. Також проводились дослідження по визначенню зв'язку між аллелем -251A/T в ділянці промотора IL-8 та ХОЗЛ; зв'язок з розвитком ХОЗЛ не був підтверджений, проте був виявлений зв'язок поліморфізму в цій ділянці гена з астмою та atopічним дерматитом у дітей. Також був виявлений зв'язок між мутаціями rs4073, rs2227306 та ризиком виникнення раку легень [12, 34].

Інтерлейкін-18 (IL-18) індукує продукцію інтерферону гамма (IFN- γ) та регулює імунну відповідь. Вивчався зв'язок промотор-специфічного поліморфізму IL-18 -607C/A і -137G/C та ХОЗЛ. Частота зустріваності IL-18 -607C/A була значно вищою у пацієнтів з ХОЗЛ та асоціювалась з вищим ризиком виникнення захворювання та ступенем бронхіальної обструкції [47]. Поліморфізм C/A в ділянці -607 асоціювався зі збільшенням ризику раку легень в 2,6 разів для генотипу C/A та 3,15 разів для генотипу A/A. Статистично значимих зв'язків мутацій IL-18 з розвитком астми виявлено не було [37].

Інтерферон гамма (IFN- γ) є важливим у вродженій імунній відповіді проти багатьох інфекцій. Вивчався зв'язок однонуклеотидного поліморфізму (ОНП) +874T/A IFN- γ з ХОЗЛ. +874T та A/T аллелі асоціювались зі зниженням ризику виникнення ХОЗЛ, в той час як +874A/A аллель асоціювалась з підвищеним ризиком виникнення ХОЗЛ. Гомозиготна аллель +874A/A також асоціювалась із ризиком виникнення астми в порівнянні з A/T та T/T генотипами [27]. Був визначений зв'язок ОНП IFN- γ rs1861494 (+2109T/C), rs2069718 (+3234C/T), rs2430561 (+874T/A) асоціювались із підвищеною чутливістю до туберкульозу [21].

Хемокіни групи CCL включають CCL5, CCL24, CCL26, CCL11. Однонуклеотидний поліморфізм rs2282691 CCL1 асоціюється із загостреннями ХОЗЛ. Пацієнти з A аллелем цього гену мають підвищений ризик виникнення загострень ХОЗЛ, в той час як пацієнти з T-аллелем мають нижчий ризик виникнення загострень. Вивчався зв'язок трьох ОНП гену CCL5 (-403G/A, -28C/G, 375T/C) з ХОЗЛ; лише аллель -28G мала зворотній зв'язок із оцінкою емфіземи за даними комп'ютерної томографії (КТ) та функціонально легкою емфіземою.

CCL5 є хемоатрактантом для Т-клітин пам'яті та моноцитів, індукує вивільнення гістаміну, що в свою чергу активує еозинофіли, тому виявлені зв'язки кількох ОНП цього гену з розвитком астми.

В імунній відповіді бере участь ціла низка паттерн-розпізнавальних рецепторів (ППР), які забезпечують реакції вродженого та адаптивного імунітету проти широкого спектру зовнішніх та внутрішніх подразників. До ППР належать рецептори, які розпізнають патоген-асоційовані молекулярні паттерни (ПАМП) та ендогенні молекули, які вивільняються при пошкодженні клітин, так звані молекулярні паттерни, асоційовані з

пошкодженням (МПАП), та індукують імунну відповідь. До сімейства PRR належать трансмембранні толл-подібні рецептори (ТЛР), рецептори лектину С-типу (СЛР), цитоплазматичний нуклеотид-зв'язуючий та олігомеризуючий домен (НОД)-подібні рецептори (НЛР), RIG-подібні рецептори, рецептори манози та мембран-зв'язуючі лектини. Розпізнавання ПАМП та МПАП веде до активації експерсії генів та виділення цитокінів, що призводить до класичних проявів запалення.

Толл-подібні рецептори це клас протеїнів, які знаходяться на мембранах імунних та неімунних клітин та розпізнають консервативні структурні молекули мікробів. ТЛР активують вроджений імунітет та розвиток набутого. Генетична варіабельність ТЛР асоціювалась із двома станами при ХОЗЛ — хронічний бронхіт та емфізема. Вивчались генетичні варіанти -1486Т/С та -1237Т/С в ділянці промотора TL9 та їх зв'язок з ХОЗЛ. Була виявлена значно більша частота С алеллів в позиції -1486Т/С у пацієнтів з ХОЗЛ [29]. В іншому дослідженні було визначено, що rs4986791 поліморфізм гену ТЛР4 асоціювалась із збільшенням ризику виникнення ХОЗЛ в 2,4 рази. Ціла низка досліджень виявила зв'язок між рівнем експресії толл-подібних рецепторів та розвитком і перебігом туберкульозу [31,51]. Також виявлений зв'язок мутацій генів ТРЛ4 та ТЛР2, ТЛР6 та ТЛР10 в розвитку астми та алергічного риніту. Деякі алеллі знижували ризик виникнення вказаних захворювань в популяції [41].

НОД-подібні рецептори відіграють важливу ролі у запальній відповіді після розпізнавання ПАМП та МПАП. Більше ніж 22 НЛР були ідентифіковані в людини, ОНП в яких асоційовані із розвитком різної патології. Генетичний поліморфізм НОД1 та НОД2 асоційований із патофізіологією ХОЗЛ. Аллель rs1077861 А/Т асоціюється з розвитком та прогресуванням ХОЗЛ [18]. Поліморфізм даної групи генів також пов'язаний із інфікуванням і перебігом туберкульозу [17], та ризиком виникнення бронхіальної астми. Мутація гену НЛРП3 пов'язана із розвитком аспіринової астми.

Запальна/імунна відповіді вимагають багатокомпонентної координованої системи механізмів, які визначають наслідки інфекції. Контроль експресії виконавчих молекул є важливим у регулюванні функції імунної системи. В розвитку захворювань легень вивчали роль наступних факторів транскрипції: ядерний фактор-каппа В (NF-κB), p53, трансдюсер сигналу та активатор транскрипції (STAT), орфанний рецептор-α (RORα), фактори транскрипції сімейства "fork head" (FOXO).

Ядерний фактор-каппа В (NF-κB) регулює експресію генів, відповідальних за запалення, імунну відповідь, проліферацію клітин, диференціацію та виживання. Вивчались 4 функціональні ОНП гену NF-κB/IκB (NFκB1: Поліморфізм -04 Вставка/Делеція АТТГ; NFκB2: -2966G/A; IκBα: -826 С/Т, 2758G/A) та їх зв'язок із виникненням ХОЗЛ та раку легень. Було визначено що мутація -94dins АТТГ гену NFκB1 асоціювалась зі збільшенням ризику виникнення ХОЗЛ. А мутація IκB (2758G/A) асоціювалась із ризиком виникнення раку легень [13].

Фактор транскрипції p53 регулює клітинний цикл, репарацію ДНК та апоптоз. У дослідженні був показаний взаємозв'язок між поліморфізмом p53 та p21 та виникненням ХОЗЛ. Частота генотипів p53 72 Pro/Pro чи Pro/Arg в порівнянні з Arg/Arg та генотип p21 31 Arg/Arg та Arg/Ser в порівнянні з Ser/Ser зустрічаються значно частіше у пацієнтів з ХОЗЛ в порівнянні зі здоровими курцями. Мутація 72 Pro/Pro та Pro/Arg асоціювались зі збільшенням ризиком виникнення раку легень.

Орфанний рецептор-α (RORα) регулює розвиток Th17 клітин

і тому відіграє важливу роль при різних захворюваннях, включаючи ХОЗЛ та пневмонію [44]. Поширення rs8033552 в гені RORα значно відрізнялась у пацієнтів з ХОЗЛ та осіб контрольної групи. Аллель А rs8033552 асоціюється із підвищеним ризиком виникнення ХОЗЛ, в той час як аллель G може асоціюватись із резистентністю до ХОЗЛ. При генотипі AG ризик виникнення в 1,62 рази вищий, ніж при генотипі GG, в той час як при генотипі AA у 2,69 рази. Генотипи AA та AG пов'язані зі збільшенням ризику ХОЗЛ у пацієнтів з нижчим індексом маси тіла (ІМТ). Також гаплотипи GGAGATACA та GGAGATACG пов'язані з підвищеним ризиком виникнення ХОЗЛ, в той час як гаплотипи GGAGATGTG та GGAGCTGTG знижують ризик захворювання [55].

Певну роль в розвитку ХОЗЛ відіграють також мутації генів системи сурфактанту. Сурфактант зменшує поверхневий натяг на межі повітря-рідина та регулює реакції вродженого імунітету [1]. Сурфактант є сумішшю нейтральних ліпідів, фосфоліпідів та протеїнів. Білки сурфактанту включають SP-A, SP-B, SP-C та SP-D. Поліморфізм екзону rs1130866 SFTPВ (genes encoding surfactant protein В) зменшував ризик виникнення ХОЗЛ та покращував показники ОФВ. В іншому дослідженні був продемонстрований значимий зв'язок між ОНП rs3024791 в ділянці промотора (SFTPВ) та загостреннями ХОЗЛ. Поліморфізм SFTPА також асоціювався із ризиком виникнення ХОЗЛ, в той час як ОНП rs721917 в протеїні D сурфактанту асоціювався з емфіземою та раком легень [14].

Цікавим є вивчення поліморфізму гену рецептора до бета-2-агоніста (ADRB2), який відповідає за реалізацію ефектів бета-2-агоністів. На даний момент відомий поліморфізм у п'яти позиціях — 16, 19, 27, 34, 164. Заміни амінокислот в положенні 16 (rs1042713, Arg-Gly) та 27 (rs1042714, Gln-Glu) знижують функції рецептора ADRB2. З мутацією 16Arg/Gly також пов'язано зменшення експресії рецепторів на поверхні клітини, що може зменшувати ефект від проведеного лікування. Інформація щодо ризику виникнення ХОЗЛ при наявності мутації в позиції 16Arg/Gly суперечлива. Частина досліджень стверджує про наявність зв'язку гомозиготного генотипу Arg16Arg та ризиком розвитку ХОЗЛ [49], в той час як інші дослідження спростовують такий взаємозв'язок. Реалізуючи через цей рецептор свої ефекти, бета-2 агоністи здатні інгібувати проліферацію гладкої мускулатури бронхів та накопичення нейтрофілів [8], а також активувати мукоциліарний кліренс. Взаємодія між бета-2 агоністами та ADRB2 була предметом дослідження РОЕТ-COPD, де вивчалась ефективність лікування загострень ХОЗЛ тіотропія бромідом та сальметеролом та взаємозв'язок ефективності лікування з мутаціями rs1042713 (Arg16Gly) та rs1042714 (Gln27Glu). Загострення, ліковане сальметеролом, у пацієнтів з генотипом Arg16Arg протікало легше, ніж у пацієнтів з генотипом Gly16Gly, тому був зроблений висновок про можливий зв'язок даної мутації із відповіддю на лікування бета-2 агоністами. Пацієнти з генотипом Arg16Arg мали менший ризик загострень, ніж пацієнти з іншими генотипами у групі сальметеролу. У пацієнтів, що лікувались тіотропія бромідом, частота виникнення загострень не відрізнялась між групами [33]. Проте у дослідженні, де визначався вплив поліморфізму Gly16Arg на лікування комбінацією будесоніду/формотеролу, не було виявлено різниці у клінічній ефективності, показниками ОФВ1 та кількістю загострень при різних варіантах гену [3]. У російській популяції динаміка ОФВ₁ при різних фенотипах та лікуванні 400 мкг будесоніду в комбінації з 12 мкг формотеролу двічі на добу за період дослідження в 24 тижні складала для генотипів Gly16Gly — (5,64 ± 1,49) %, Arg/Gly —

($-3,40 \pm 0,85$) %, для Arg/Arg — ($-7,00 \pm 1,38$) %, а для генотипів Glu27Glu — ($3,32 \pm 0,89$) %, Gln/Glu — ($2,01 \pm 0,97$) %, Gln/Gln — ($-1,36 \pm 0,42$) % [25]. В дослідженні проведеному в Японії, де пацієнти з ХОЗЛ поділялись на групи відповідно до оборотності бронхообструкції на групу, де кращий ефект спостерігався після прийому еквівалентних доз сальбутамолу та окситропію, було показано, що частота алелі Arg16 частіше зустрічалась у пацієнтів, які краще відповідали на призначення окситропію, тобто можливо досягти кращого лікувального ефекту додаванням М-холінолітиків в схему лікування. Наявність Arg16 алелія асоціювалась зі зниженням відповіді на бета-2 агоністи короткої дії.

Поліморфізм гену ADRB2, пов'язаний із виникненням цілої низки супутньої патології:

1. Ішемічна хвороба серця [9].
2. Гіпертонічна хвороба.
3. Ожиріння [26].
4. Цукрового діабету 2 типу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Akella A, Deshpande SB. Pulmonary surfactants and their role in pathophysiology of lung disorders. *Indian J Exp Biol.* 2013;51(1):5–22.
2. Birbian N, Singh J, Jindal SK, et al. GSTT1 and GSTM1 gene polymorphisms as major risk factors for asthma in a north Indian population. *Lung.* 2012;190(5):505–512.
3. Bleecker ER, Mayers DA, Bailey WC, et al. ADRB2 Polymorphism and Budesonide/Formoterol Responses in COPD. *Chest.* 2012;142(2):320–328.
4. Boueiz A, Lutz SM, Cho MH, et al. Genome-wide association study of the genetic determinants of emphysema distribution. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(6):757–771.
5. Cao T, Xu N, Wang Z, Liu H. Effects of Glutathione S-Transferase Gene Polymorphisms and Antioxidant Capacity per Unit Albumin on the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:6232397.
6. Chaudhuri R, McSharry C, Brady J, et al. Sputum matrix metalloproteinase-12 in patients with chronic obstructive pulmonary disease and asthma: relationship to disease severity. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012;129(3):655–663.
7. Chirilă DN, Bălăcescu O, Popp R, et al. GSTM1, GSTT1 and GSTP1 in patients with multiple breast cancers and breast cancer in association with another type of cancer. *Chirurgia (Bucur)* 2014;109(5):626–633.
8. Dekkers BG, Pehlic A, Mariani R, et al. Glucocorticosteroids and beta(2)-adrenoceptor agonists synergize to inhibit airway smooth muscle remodeling. *J Pharmacol Exp Ther.* 2012;342(3): 780–7.
9. Dong-Wei W, Min L, Ping W, et al. ADRB2 polymorphisms predict the risk of myocardial infarction and coronary artery disease. *Genet Mol Biol.* 2015;38(4):433–443.
10. Drici AEM, Moulessehou S, Tifrit A, et al. Effect of IL-1β and IL-1RN polymorphisms in carcinogenesis of the gastric mucosa in patients infected with *Helicobacter pylori* in Algeria. *Libyan Journal of Medicine.* 2016;11:31576.
11. Fan H, Yu H, Deng H, Chen X. Transforming Growth Factor-β1 rs1800470 Polymorphism is Associated with Lung Cancer Risk: A Meta-Analysis. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research.* 2014;20:2358.
12. Gao P, Zhao H, You J, et al. Association between interleukin-8 -251A/T polymorphism and risk of lung cancer: a meta-analysis. *Cancer investigation.* 2014;32:518–525.
13. Huang D, Yang L, Liu Y, et al. Functional polymorphisms in NFκappaB1/lkappaBalpha predict risks of chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer in Chinese. *Human genetics.* 2013;132:451–460.
14. Ishii T, Hagiwara K, Ikeda S, et al. Association between genetic variations in surfactant protein d and emphysema, interstitial pneumonia, and lung cancer in a Japanese population. *COPD.* 2012;9:409–416.
15. Ji JD, Lee WJ. Association between the polymorphisms of glutathione S-transferase genes and rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Gene.* 2013;521(1):155–159.
16. Jiang S, Yang ZH, Chen YY, et al. MMP-9 genetic polymorphism may confer susceptibility to COPD. *Genet Mol Res.* 2016;15(2).
17. Khalilullah SA, Harapan H, Hasan NA, et al. Host genome polymorphisms and tuberculosis infection: What we have to say? *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis.* 2014;63:173–185.
18. Kinose D, Ogawa E, Hirota T, et al. A NOD2 gene polymorphism is associated with the prevalence and severity of chronic obstructive pulmonary disease in a Japanese population. *Respirology.* 2012;17:164–171.
19. Korytina GF, Tselousova OS, Akhmadishina LZ, et al. Association of the MMP3, MMP9, ADAM33 and TIMP3 genes polymorphic markers with development and progression of chronic obstructive pulmonary disease. *Mol Biol (Mosk)* 2012;46(3):487–499.
20. Kumagai Y, Akira S. Identification and functions of pattern-recognition receptors. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2010;125:985–992.
21. Lee SW, Chuang TY, Huang HH, et al. Interferon gamma polymorphisms associated with susceptibility to tuberculosis in a Han Taiwanese population. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection.* 2015;48:376–380.
22. Li H, Fu WP, Hong ZH. Microsomal epoxide hydrolase gene polymorphisms and risk of chronic obstructive pulmonary disease: a comprehensive meta-analysis. *Oncol Lett.* 2013;5:1022–1030.
23. Manichaikul A, Hoffman EA, Smolonska J, et al. Genome-wide study of percent emphysema on computed tomography in the general population. The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis

Висновок

Хронічне обструктивне захворювання легень є мультифакторіальним та мультисистемним захворюванням. Виникнення та перебіг ХОЗЛ провокується зовнішніми факторами та опосередковується цілою низкою генів, поліморфізм яких може як збільшувати ризик розвитку ХОЗЛ та супутньої патології, так і зменшувати. Генетичний поліморфізм також здатний впливати на ефективність лікування ХОЗЛ, тому необхідний диференційований підхід у лікуванні пацієнтів з ХОЗЛ, та можливий ранній генетичний скринінг генів, відповідальних за ефективність лікування з метою оптимізації схем терапії.

Проте незмінно залишається проблема відмови від паління як основного зовнішнього фактору, оскільки в нейтралізації шкідливих речовин приймає участь ціла низка ферментних систем.

Оскільки різні гени беруть участь у розвитку різних захворювань, є необхідність в розробленні фенотипів хворих з ХОЗЛ, які будуть скеровувати стратегії лікування.

REFERENCES

1. Akella A, Deshpande SB. Pulmonary surfactants and their role in pathophysiology of lung disorders. *Indian J Exp Biol.* 2013;51(1):5–22.
2. Birbian N, Singh J, Jindal SK, et al. GSTT1 and GSTM1 gene polymorphisms as major risk factors for asthma in a north Indian population. *Lung.* 2012;190(5):505–512.
3. Bleecker ER, Mayers DA, Bailey WC, et al. ADRB2 Polymorphism and Budesonide/Formoterol Responses in COPD. *Chest.* 2012;142(2):320–328.
4. Boueiz A, Lutz SM, Cho MH, et al. Genome-wide association study of the genetic determinants of emphysema distribution. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(6):757–771.
5. Cao T, Xu N, Wang Z, Liu H. Effects of Glutathione S-Transferase Gene Polymorphisms and Antioxidant Capacity per Unit Albumin on the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:6232397.
6. Chaudhuri R, McSharry C, Brady J, et al. Sputum matrix metalloproteinase-12 in patients with chronic obstructive pulmonary disease and asthma: relationship to disease severity. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012;129(3):655–663.
7. Chirilă DN, Bălăcescu O, Popp R, et al. GSTM1, GSTT1 and GSTP1 in patients with multiple breast cancers and breast cancer in association with another type of cancer. *Chirurgia (Bucur)* 2014;109(5):626–633.
8. Dekkers BG, Pehlic A, Mariani R, et al. Glucocorticosteroids and beta(2)-adrenoceptor agonists synergize to inhibit airway smooth muscle remodeling. *J Pharmacol Exp Ther.* 2012;342(3): 780–7.
9. Dong-Wei W, Min L, Ping W, et al. ADRB2 polymorphisms predict the risk of myocardial infarction and coronary artery disease. *Genet Mol Biol.* 2015;38(4):433–443.
10. Drici AEM, Moulessehou S, Tifrit A, et al. Effect of IL-1β and IL-1RN polymorphisms in carcinogenesis of the gastric mucosa in patients infected with *Helicobacter pylori* in Algeria. *Libyan Journal of Medicine.* 2016;11:31576.
11. Fan H, Yu H, Deng H, Chen X. Transforming Growth Factor-β1 rs1800470 Polymorphism is Associated with Lung Cancer Risk: A Meta-Analysis. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research.* 2014;20:2358.
12. Gao P, Zhao H, You J, et al. Association between interleukin-8 -251A/T polymorphism and risk of lung cancer: a meta-analysis. *Cancer investigation.* 2014;32:518–525.
13. Huang D, Yang L, Liu Y, et al. Functional polymorphisms in NFκappaB1/lkappaBalpha predict risks of chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer in Chinese. *Human genetics.* 2013;132:451–460.
14. Ishii T, Hagiwara K, Ikeda S, et al. Association between genetic variations in surfactant protein d and emphysema, interstitial pneumonia, and lung cancer in a Japanese population. *COPD.* 2012;9:409–416.
15. Ji JD, Lee WJ. Association between the polymorphisms of glutathione S-transferase genes and rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Gene.* 2013;521(1):155–159.
16. Jiang S, Yang ZH, Chen YY, et al. MMP-9 genetic polymorphism may confer susceptibility to COPD. *Genet Mol Res.* 2016;15(2).
17. Khalilullah SA, Harapan H, Hasan NA, et al. Host genome polymorphisms and tuberculosis infection: What we have to say? *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis.* 2014;63:173–185.
18. Kinose D, Ogawa E, Hirota T, et al. A NOD2 gene polymorphism is associated with the prevalence and severity of chronic obstructive pulmonary disease in a Japanese population. *Respirology.* 2012;17:164–171.
19. Korytina GF, Tselousova OS, Akhmadishina LZ, et al. Association of the MMP3, MMP9, ADAM33 and TIMP3 genes polymorphic markers with development and progression of chronic obstructive pulmonary disease. *Mol Biol (Mosk)* 2012;46(3):487–499.
20. Kumagai Y, Akira S. Identification and functions of pattern-recognition receptors. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2010;125:985–992.
21. Lee SW, Chuang TY, Huang HH, et al. Interferon gamma polymorphisms associated with susceptibility to tuberculosis in a Han Taiwanese population. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection.* 2015;48:376–380.
22. Li H, Fu WP, Hong ZH. Microsomal epoxide hydrolase gene polymorphisms and risk of chronic obstructive pulmonary disease: a comprehensive meta-analysis. *Oncol Lett.* 2013;5:1022–1030.
23. Manichaikul A, Hoffman EA, Smolonska J, et al. Genome-wide study of percent emphysema on computed tomography in the general population. The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis Lung/SNP Health Association Resource Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189(4):408–418.

- Lung/SNP Health Association Resource Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189(4):408–418.
24. Mastana SS, Kaur A, Hale R, Lindley MR. Influence of glutathione S-transferase polymorphisms (GSTT1, GSTM1, GSTP1) on type-2 diabetes mellitus (T2D) risk in an endogamous population from north India. *Molecular Biology Reports.* 2013;40(12):7103–7010.
 25. Mustafina M, Tsvetkova O, Genozov E. The pharmacogenetic effect of ADRB2 polymorphisms on therapeutic response in COPD. *Eur Resp J.* 2012;40:P3461.
 26. Naka I, Hikamu K, Nakayama K, et al. A functional SNP upstream of the beta-2 adrenergic receptor gene (ADRB2) is associated with obesity in Oceanic populations. *Int J Obes (Lond).* 2013;37(9):1204–1210.
 27. Nie W, Meng L, Wang X, Xiu Q. Interferon-gamma+ 874A/T polymorphism is associated with asthma risk: a meta-analysis. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2014;24:324–330.
 28. Nie W, Xue L, Sun G, et al. Interleukin-6 -634C/G polymorphism is associated with lung cancer risk: a meta-analysis. *Tumour biology: the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine.* 2014;35:4581–4587.
 29. Pabst S, Bradler O, Gillissen A, et al. *Respiratory Regulation-The Molecular Approach.* Springer; 2013. Toll-like receptor-9 polymorphisms in sarcoidosis and chronic obstructive pulmonary disease; pp. 239–245.
 30. Pinhel MA, Sado CL, Longo Gdos S, et al. Nullity of GSTT1/GSTM1 related to pesticides is associated with Parkinson's disease. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria.* 2013;71(8):527–532.
 31. Qi H, Sun L, Wu X, et al. Toll-like receptor 1 (TLR1) Gene SNP rs5743618 is associated with increased risk for tuberculosis in Han Chinese children. *Tuberculosis.* 2015;95:197–203.
 32. Qin RJ, Wang H, Guo CC. Association between single nucleotide polymorphisms and haplotypes in ADAM33 gene and chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Respir.* 2012;32:182–187.
 33. Rabe KF, Fabbri LM, Israel E, et al. Effect of ADRB2 polymorphisms on the efficacy of salmeterol and tiotropium in preventing COPD exacerbations: a prespecified substudy of the POET-COPD trial. *Lancet Respir Med.* 2014;2(1):44–53.
 34. Raffafi A, Chahed B, Kaabachi S, et al. Association of IL-8 gene polymorphisms with non small cell lung cancer in Tunisia: a case control study. *Human immunology.* 2013;74:1368–1374.
 35. Rezaei MK, Shobbar ZS, Shahbazi M, et al. Glutathione S-transferase (GST) family in barley: identification of members, enzyme activity, and gene expression pattern. *Journal of Plant Physiology.* 2013;170(14):1277–1284.
 36. Salvi S. Tobacco smoking and environmental risk factors for chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Chest Med.* 2014;35:17–27.
 37. Shaaban HH, Mohy AM, Abdel-Razek AR, Wahab AA. Interleukin-18 -607C/A gene polymorphism in Egyptian asthmatic children. *Molecular diagnosis & therapy.* 2014;18:427–434.
 38. Sharma N, Singh A, Singh N, et al. Genetic polymorphisms in GSTM1, GSTT1 and GSTP1 genes and risk of lung cancer in a north Indian population. *Cancer Epidemiology.* 2015;39(6):947–955.
 39. Shukla RK, Kant S, Bhattacharya S, Mittal B. Association of cytokine gene polymorphisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Oman Med J.* 2012;27(4):285–290.
 40. Shukla R, Kant S, Mittal B, Bhattacharya S. Comparative study of GST polymorphism in relation to age in COPD and lung cancer. *Tüberküloz ve Toraks.* 2013;61(4):275–282.
 41. Sinha S, Singh J, Jindal S, et al. Role of TLR4 C> 1196T (Thr399Ile) and TLR4 A> 896G (Asp299Gly) polymorphisms in a North Indian population with asthma: a case-control study. *International journal of immunogenetics.* 2014;41:463–471.
 42. Tan X, Wang YY, Chen XY, et al. Quantitative assessment of the effects of the EPHX1 Tyr113His polymorphism on lung and breast cancer. *Genet Mol Res.* 2014;13:7437–7446.
 43. Tang W, Bentley AR, Kritchevsky SB, et al. Genetic variation in antioxidant enzymes, cigarette smoking, and longitudinal change in lung function. *Free Radical Biology and Medicine.* 2013;63:304–312.
 44. Tsai HC, Velichko S, Hung LY, Wu R. IL-17A and Th17 cells in lung inflammation: an update on the role of Th17 cell differentiation and IL-17R signaling in host defense against infection. *Clinical and Developmental Immunology.* 2013;2013:267971.
 45. Tumer TB, Sahin G, Arinç E. Association between polymorphisms of EPHX1 and XRCC1 genes and the risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Arch Toxicol.* 2012;86:431–439.
 46. Wain LV, Shrine N, Artigas MS, et al. Genome-wide association analyses for lung function and chronic obstructive pulmonary disease identify new loci and potential druggable targets. *Nat Genet.* 2017;49(3):416–425.
 47. Wang J, Liu X, Xie J, Xu Y. Association of interleukin-18 promoter polymorphisms with chronic obstructive pulmonary disease in male smokers. *International journal of immunogenetics.* 2013;40:204–208.
 48. Wang AH. Study on Association of SERPINE2 Gene Polymorphism with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Doctor Degree thesis). China: Shandong University; 2012.
 49. Wang W, Li P, Chen Y, Yang J. Association between β 2-Adrenergic Receptor-16Arg/Gly Gene Polymorphism and Chronic Obstructive Pulmonary Disease Risk: Systematic Review and Meta-Analysis. 2014;43(7):877–888.
 50. Wei J, Zhao H, Li J. The anti-inflammatory effects of heme oxygenase-1 on emphysema model. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 2015;38(5):379–383. Chinese.
 51. Wu L, Hu Y, Li D, et al. Screening toll-like receptor markers to predict latent tuberculosis infection and subsequent tuberculosis disease in a Chinese population. *BMC medical genetics.* 2015;16:1.
 52. Xie ZK, Huang QP, Huang J, Xie ZF. Association between the IL1B, IL1RN polymorphisms and COPD risk: A meta-analysis. *Scientific reports.* 2014;4.
 53. Yang J, Wang B, Zhou HX, et al. Association of surfactant protein B gene with chronic obstructive pulmonary disease susceptibility. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014b;18:1378–1384.
 54. 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.
 55. Yuan Y, Hou X, Zhang J, et al. Genetic variations in ROR α are associated with chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of human genetics.* 2014;59(8):430–436.
 56. Yuan C, Chang D, Lu G, Deng X. Genetic polymorphism and chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;12:1385–1393.
 57. Yucesoy B, Kashon ML, Johnson VJ, et al. Genetic variants in TNF α , TGF β 1, PTGS1 and PTGS2 genes are associated with diisocyanate-induced asthma. *Journal of immunotoxicology.* 2016;13(1):119–126.
 24. Mastana SS, Kaur A, Hale R, Lindley MR. Influence of glutathione S-transferase polymorphisms (GSTT1, GSTM1, GSTP1) on type-2 diabetes mellitus (T2D) risk in an endogamous population from north India. *Molecular Biology Reports.* 2013;40(12):7103–7010.
 25. Mustafina M, Tsvetkova O, Genozov E. The pharmacogenetic effect of ADRB2 polymorphisms on therapeutic response in COPD. *Eur Resp J.* 2012;40:P3461.
 26. Naka I, Hikamu K, Nakayama K, et al. A functional SNP upstream of the beta-2 adrenergic receptor gene (ADRB2) is associated with obesity in Oceanic populations. *Int J Obes (Lond).* 2013;37(9):1204–1210.
 27. Nie W, Meng L, Wang X, Xiu Q. Interferon-gamma+ 874A/T polymorphism is associated with asthma risk: a meta-analysis. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2014;24:324–330.
 28. Nie W, Xue L, Sun G, et al. Interleukin-6 -634C/G polymorphism is associated with lung cancer risk: a meta-analysis. *Tumour biology: the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine.* 2014;35:4581–4587.
 29. Pabst S, Bradler O, Gillissen A, et al. *Respiratory Regulation-The Molecular Approach.* Springer; 2013. Toll-like receptor-9 polymorphisms in sarcoidosis and chronic obstructive pulmonary disease; pp. 239–245.
 30. Pinhel MA, Sado CL, Longo Gdos S, et al. Nullity of GSTT1/GSTM1 related to pesticides is associated with Parkinson's disease. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria.* 2013;71(8):527–532.
 31. Qi H, Sun L, Wu X, et al. Toll-like receptor 1 (TLR1) Gene SNP rs5743618 is associated with increased risk for tuberculosis in Han Chinese children. *Tuberculosis.* 2015;95:197–203.
 32. Qin RJ, Wang H, Guo CC. Association between single nucleotide polymorphisms and haplotypes in ADAM33 gene and chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Respir.* 2012;32:182–187.
 33. Rabe KF, Fabbri LM, Israel E, et al. Effect of ADRB2 polymorphisms on the efficacy of salmeterol and tiotropium in preventing COPD exacerbations: a prespecified substudy of the POET-COPD trial. *Lancet Respir Med.* 2014;2(1):44–53.
 34. Raffafi A, Chahed B, Kaabachi S, et al. Association of IL-8 gene polymorphisms with non small cell lung cancer in Tunisia: a case control study. *Human immunology.* 2013;74:1368–1374.
 35. Rezaei MK, Shobbar ZS, Shahbazi M, et al. Glutathione S-transferase (GST) family in barley: identification of members, enzyme activity, and gene expression pattern. *Journal of Plant Physiology.* 2013;170(14):1277–1284.
 36. Salvi S. Tobacco smoking and environmental risk factors for chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Chest Med.* 2014;35:17–27.
 37. Shaaban HH, Mohy AM, Abdel-Razek AR, Wahab AA. Interleukin-18 -607C/A gene polymorphism in Egyptian asthmatic children. *Molecular diagnosis & therapy.* 2014;18:427–434.
 38. Sharma N, Singh A, Singh N, et al. Genetic polymorphisms in GSTM1, GSTT1 and GSTP1 genes and risk of lung cancer in a north Indian population. *Cancer Epidemiology.* 2015;39(6):947–955.
 39. Shukla RK, Kant S, Bhattacharya S, Mittal B. Association of cytokine gene polymorphisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Oman Med J.* 2012;27(4):285–290.
 40. Shukla R, Kant S, Mittal B, Bhattacharya S. Comparative study of GST polymorphism in relation to age in COPD and lung cancer. *Tüberküloz ve Toraks.* 2013;61(4):275–282.
 41. Sinha S, Singh J, Jindal S, et al. Role of TLR4 C> 1196T (Thr399Ile) and TLR4 A> 896G (Asp299Gly) polymorphisms in a North Indian population with asthma: a case-control study. *International journal of immunogenetics.* 2014;41:463–471.
 42. Tan X, Wang YY, Chen XY, et al. Quantitative assessment of the effects of the EPHX1 Tyr113His polymorphism on lung and breast cancer. *Genet Mol Res.* 2014;13:7437–7446.
 43. Tang W, Bentley AR, Kritchevsky SB, et al. Genetic variation in antioxidant enzymes, cigarette smoking, and longitudinal change in lung function. *Free Radical Biology and Medicine.* 2013;63:304–312.
 44. Tsai HC, Velichko S, Hung LY, Wu R. IL-17A and Th17 cells in lung inflammation: an update on the role of Th17 cell differentiation and IL-17R signaling in host defense against infection. *Clinical and Developmental Immunology.* 2013;2013:267971.
 45. Tumer TB, Sahin G, Arinç E. Association between polymorphisms of EPHX1 and XRCC1 genes and the risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Arch Toxicol.* 2012;86:431–439.
 46. Wain LV, Shrine N, Artigas MS, et al. Genome-wide association analyses for lung function and chronic obstructive pulmonary disease identify new loci and potential druggable targets. *Nat Genet.* 2017;49(3):416–425.
 47. Wang J, Liu X, Xie J, Xu Y. Association of interleukin-18 promoter polymorphisms with chronic obstructive pulmonary disease in male smokers. *International journal of immunogenetics.* 2013;40:204–208.
 48. Wang AH. Study on Association of SERPINE2 Gene Polymorphism with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Doctor Degree thesis). China: Shandong University; 2012.
 49. Wang W, Li P, Chen Y, Yang J. Association between β 2-Adrenergic Receptor-16Arg/Gly Gene Polymorphism and Chronic Obstructive Pulmonary Disease Risk: Systematic Review and Meta-Analysis. 2014;43(7):877–888.
 50. Wei J, Zhao H, Li J. The anti-inflammatory effects of heme oxygenase-1 on emphysema model. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 2015;38(5):379–383. Chinese.
 51. Wu L, Hu Y, Li D, et al. Screening toll-like receptor markers to predict latent tuberculosis infection and subsequent tuberculosis disease in a Chinese population. *BMC medical genetics.* 2015;16:1.
 52. Xie ZK, Huang QP, Huang J, Xie ZF. Association between the IL1B, IL1RN polymorphisms and COPD risk: A meta-analysis. *Scientific reports.* 2014;4.
 53. Yang J, Wang B, Zhou HX, et al. Association of surfactant protein B gene with chronic obstructive pulmonary disease susceptibility. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014b;18:1378–1384.
 54. 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.
 55. Yuan Y, Hou X, Zhang J, et al. Genetic variations in ROR α are associated with chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of human genetics.* 2014;59(8):430–436.
 56. Yuan C, Chang D, Lu G, Deng X. Genetic polymorphism and chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;12:1385–1393.
 57. Yucesoy B, Kashon ML, Johnson VJ, et al. Genetic variants in TNF α , TGF β 1, PTGS1 and PTGS2 genes are associated with diisocyanate-induced asthma. *Journal of immunotoxicology.* 2016;13(1):119–126.