

О. О. Крахмалова, А. Ю. Токарева  
МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ХОЗЛ:  
СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ТА ПЕРСПЕКТИВИ МАЙБУТЬОГО

ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України»

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ХОЗЛ: СОВРЕМЕННЫЙ  
ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ И ПЕРСПЕКТИВЫ БУДУЩЕГО

Е. О. Крахмалова, А. Ю. Токарева

Резюме

Согласно современным представлениям, ХОЗЛ — это прогрессирующее гетерогенное заболевание, которое характеризуется устойчивыми респираторными симптомами и ограничением проходимости дыхательных путей из-за патологических изменений, вызванных воздействием вредных факторов, часто сочетается с сопутствующей патологией, в значительной мере определяющей прогноз, тяжесть течения, лечебную тактику и программу реабилитации. Рост заболеваемости ХОЗЛ связывают с экологическими условиями, которые катастрофически ухудшаются и распространенной вредной привычкой курения, а также профессиональными вредностями.

В обзоре представлены сведения о результатах исследований, посвященных генетике многофакторных заболеваний. Изучение генетических факторов наследования таких болезней осложняется наличием большого количества генов с малыми эффектами, вовлеченных в формирование предрасположенности к болезням.

Важнейшим фактором риска развития ХОЗЛ является курение. Однако только у 10–20 % хронических курильщиков развивается симптоматическое ХОЗЛ, что указывает на вероятность различий в восприимчивости вреда табачного дыма, которые могут быть связаны с генетическими факторами.

Современные исследования подтверждают, что ХОЗЛ является полигенным заболеванием, что, в свою очередь, ведет к маловероятной согласованности полиморфизма генов в различных популяциях. В настоящее время патогенез ХОЗЛ рассматривается с точки зрения теории окислительно-антиоксидантного дисбаланса, теории дисбаланса протеаз-антипротеаз и воспаления.

Наряду с широко распространенным в настоящее время полногеномным анализом ассоциаций важным остается исследование кандидатных генов, то есть генов, продукты которых потенциально вовлечены в патогенез заболевания. При этом важную роль играет выбор генов — компонентов определенной геномной сети, которая контролирует и регулирует жизненно важные функции организма, а также генов, участвующих в отдельных биохимических и патофизиологических путях и механизмах.

Несмотря на то, что на данный момент влияние экзогенных факторов (табачный дым, промышленные поллютанты и т.д.) является определяющим фактором риска развития ХОЗЛ, анализ литературы показал, что и генетическая предрасположенность играет важную роль в данной патологии. Подтверждена гипотеза о том, что изменения в генах, кодирующих ферменты, которые изменяют окислительно-восстановительную среду легких, могут способствовать риску развития ХОЗЛ. Открытие биомаркеров предрасположенности к заболеванию значительно расширяет возможности его первичной профилактики и дает возможность рассчитать индивидуальный риск развития ХОЗЛ, что, в свою очередь, позволит улучшить лечение. Актуальной проблемой остается поиск новых и исследование уже известных генов, которые ведут к развитию бронхолегочных заболеваний в разных популяциях. Эти направления необходимо развивать в будущем для более глубокого понимания проблемы и поиска новых методов лечения и профилактики ХОЗЛ.

**Ключевые слова:** ХОЗЛ, молекулярно-генетические исследования, полиморфизм генов.

Укр. пульмонол. журнал. 2019, № 4. С. 61–66.

Крахмалова Олена Олегівна

ДУ «Інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України»

Завідуюча відділом кардіопульмонології

Доктор медичних наук

2-А, пр. Постишева, Харків, 61039

Тел./факс: 380573739017, womanl@bigmir.net, [www.krakhmalova.com](http://www.krakhmalova.com)

MOLECULAR-GENETIC ASPECTS OF COPD: CURRENT VIEW ON THE  
PROBLEM AND PROSPECTS FOR THE FUTURE

O. O. Krakhmalova, A. Y. Tokarieva

Abstract

According to current view chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a progressive heterogenous disease, characterized by persistent respiratory symptoms and air flow limitation due to anatomic abnormalities caused by hazardous exposure, often associated with co-morbidity, which significantly determines prognosis, severity of disease, treatment approach and rehabilitation program. Growing mortality due to COPD is associated with catastrophically worsening ecological conditions, widespread of smoking and harmful professional exposure.

The review presents data from recent studies, dedicated to genetics of multi-factor diseases. The study of the genetic factors of the inheritance of such diseases is complicated by the presence of a large number of genes with small effects involved in the formation of a predisposition to the disease.

The most important risk factor of COPD is smoking. However, only 10–20 % of chronic heavy smokers develop symptomatic COPD, which indicates that there are probably differences in susceptibility to the harm of tobacco smoke, which may be due to genetic factors.

Modern research confirms that COPD is a polygenic disease, which, in turn, leads to an incredible consistency of gene polymorphism in different populations. Currently, the pathogenesis of COPD is considered from the point of view of the theory of oxidative-antioxidant imbalance, the theory of imbalance of proteases-antiproteases and inflammation.

Along with the currently accepted genome-wide analysis of associations, studies of candidate genes, that is, genes whose products are potentially involved in the pathogenesis of the disease, remain important. An important role is played by the choice of genes - the components of a particular gene network, which controls and regulates the vital functions of the body, as well as the genes involved in individual biochemical and pathophysiological pathways and mechanisms.

Despite the fact that at the moment the influence of exogenous factors (tobacco smoke, industrial pollutants, etc.) is a determining risk factor for the development of COPD, literature data confirm that genetic predisposition plays an important role in this pathology. The hypothesis that changes in genes encoding enzymes that alter the redox environment of the lungs may contribute to the risk of COPD developing has been confirmed. The discovery of biomarkers of predisposition to the disease significantly expands the possibilities of its primary prevention and makes it possible to calculate the individual risk of COPD developing, which, in turn, will improve treatment. The search for new and research on already known genes that lead to the development of bronchopulmonary diseases in different populations remains an emerging problem. These areas need to be developed in the future for a deeper understanding of the problem and the search for new methods of treatment and prevention of COPD.

**Key words:** COPD, molecular-genetic study, gene polymorphism.

Ukr. Pulmonol. J. 2019;4:61–66.

Olena O. Krakhmalova

Institute of Therapy named after L.T. Malaya of National Academy of Medical Science of Ukraine

Head of Cardiopulmonology department

MD, Professor

2-A, L. Malaya Av., Kharkiv, 61039, Ukraine

Tel./fax: 380573739017, womanl@bigmir.net, [www.krakhmalova.com](http://www.krakhmalova.com)

© Крахмалова О. О., Токарева А. Ю., 2019

[www.search.crossref.org](http://www.search.crossref.org)

DOI: 10.31215/2306-4927-2019-106-4-61-66

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) є однією із найрозповсюджених патологій людства і потребує глобальних ресурсів для його раннього виявлення і подальшого дієвого лікування. Попередження виникнення та раціональне лікування даної патології вважається одним із пріоритетних завдань сучасної пульмонології.

Згідно з існуючими уявленнями, ХОЗЛ — це прогресуюче гетерогенне захворювання, яке характеризується стійкими респіраторними симптомами та обмеженням прохідності дихальних шляхів через патологічні зміни, що спричинені впливом шкідливих чинників, і часто поєднується з супутньою патологією, яка визначає прогноз, тяжкість перебігу, лікувальну тактику і програму реабілітації. Це захворювання привертає до себе увагу насамперед прогресуючим перебігом, втратою працездатності, високим рівнем інвалідизації та смертності. ХОЗЛ має неухильно прогресуючий характер перебігу, результатом чого стає хронічна дихальна недостатність і легеневе серце [8]. Зростання захворюваності на ХОЗЛ пов'язують з екологічними умовами, що катастрофічно погіршуються та розповсюдженою шкідливою звичкою — курінням. Тривале, чотири і більше років, проживання в районах високого промислового забруднення атмосфери є фактором ризику розвитку патології дихальної системи [7, 25]. У містах з розвинутою промисловістю значними за обсягом забруднювачами атмосферного повітря є діоксиди азоту і сірки, оксид вуглецю, аміак, формальдегід, ксенобіотики (пестициди, солі важких металів, нітрати, нітроти, радіонукліди, синтетичні хімічні сполуки і всілякі біологічні контамінанти) [1, 4].

Спектр ХОЗЛ включає два патологічних стани: хронічний бронхіт і емфізему. Тютюновий дим і вплив ксенобіотиків є факторами ризику для чоловіків і жінок [24].

Протягом останніх десятиліть неухильно зростає кількість досліджень, присвячених генетиці багатфакторних захворювань. Вивчення генетичних факторів успадкування таких хвороб ускладнюється наявністю великої кількості генів з малими ефектами, залучених у формування схильності до хвороби [10, 31, 35].

Дефіцит альфа-1-антитрипсину є важливим встановленим генетичним фактором, який призводить до ХОЗЛ у курців. Однак це зустрічається тільки в одному відсотку випадків [29]. Дослідження зчеплення і подальші дослідження асоціації, проведені з позиційними кандидатами в гени або гени, обрані на основі їх передбачуваної ролі в патофізіології, виявили численні генетичні маркери, які стосуються класів антиоксидантів, протеаз, антипротеаз і медіаторів запалення [37, 38]. Проте, реплікація генетичних асоціацій в різних популяціях не завжди була послідовною [12]. У той час як розмір вибірки, критерії відбору суб'єктів і дизайн дослідження вносять свій внесок, складна взаємодія між різними молекулами, які беруть участь в підтримці цілісності легень, робить ХОЗЛ полігенним, що, в свою чергу, веде до малоімовірної узгодженості поліморфізму генів в різних популяціях. На даний час патогенез ХОЗЛ розглядається з точки зору теорії окисно-антиоксидантного дисбалансу, теорії дисбалансу протеаз-антипротеаз і запалення.

Поряд з широко поширеним в даний час повногеномним аналізом асоціацій важливим залишається дослідження кандидатних генів, тобто генів, продукти яких потенційно залучені в патогенез захворювання. При цьому важливу роль відіграє вибір генів — компонентів певної генної мережі, яка контролює і регулює життєво важливі функції організму, а також генів, що беруть участь в окремих біохімічних і патофізіологічних шляхах та механізмах [23]. Одним з патофізіологічних механізмів, задіяних у розвитку широкого спектру захворювань, є окислювальний стрес, який грає важливу роль в патогенезі ішемічної хвороби серця (ІХС), атеросклерозу, цукрового діабету, порушень мозкового кровообігу, онкологічних і нейродегенеративних захворювань [9, 38], а також задіяний в механізмі старіння організму і апоптозу [16]. Окислювальний стрес є наслідком порушення балансу між продукцією активних форм кисню прооксидантною системою і їх детоксикацією системою антиоксидантного захисту в напрямку підвищення рівня активних форм кисню (АФК): супероксидного аніон-радикала, перекису водню, гідроксильного радикала [19].

Дві основні гіпотези про причини ХОЗЛ і емфіземи, а саме, гіпотеза протеази-антипротеази і гіпотеза окислювач-антиоксидант — були висунуті більш 30 років тому [9]. Вважається, що ксенобіотики, які включають реактивні епоксиди і бензопірен, також беруть участь в патогенезі ХОЗЛ у зв'язку з їх здатністю пригнічувати антипротеази [3] і сприяти ушкодженню клітин і тканин в легенях. Найважливішим фактором ризику розвитку ХОЗЛ є паління. Однак тільки у 10–20 % хронічних завязятих курців розвивається симптоматичне ХОЗЛ [2, 8], що вказує на те, що, ймовірно, є відмінності в сприйнятливості до шкоди тютюнового диму, які можуть бути пов'язані з генетичними факторами. Крім того, недавнє дослідження показало, що сімейні чинники, крім інгібіторів протеази, можуть впливати на розвиток обструкції повітряного потоку і хронічного бронхіту [6].

Відомо, що однією з провідних причин порушення балансу між про- і антиоксидантними системами організму є тютюнопаління. Куріння призводить до окислювального і генотоксичного стресу, особливу роль відводять активним формам кисню, з останніми пов'язують процес пошкодження ДНК.

Тютюнопаління є агресивним фактором ризику виникнення і прогресування великої і різноманітної за своїми механізмами групи захворювань, серед яких високий соціальний тягар мають: ХОЗЛ, рак легень, ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертонія, остеопороз і деякі інші. ХОЗЛ виникає і розвивається у людини під впливом комплексу чинників, які можна охарактеризувати як клінічні та, з іншого боку, молекулярні (як, наприклад, генетичні). Ця обставина пояснює, чому з двох індивідуумів ХОЗЛ розвивається тільки у одного. Слід підкреслити, що тютюнопаління є агресивним фактором ризику розвитку цієї форми патології легень у людини.

Важливим напрямком у вивченні патобіологічного процесу при ХОЗЛ є вивчення антиокислювальних механізмів, що особливо важливо в умовах окисного стресу. В дослідженні S. M. Kennedy et al. [36] було проведено

вивчення генетичних механізмів, що впливають на рівень антиоксидантного захисту. Тютюновий дим містить значну кількість вільних радикалів, які, інгаляційно проникнувши в дихальні шляхи, порушують баланс в системі оксиданти-антиоксиданти. У процесі формування цього дисбалансу, який охарактеризований як окислювальний стрес, відбувається пошкодження біологічних мембран клітин, що входять в структуру легеневої тканини. Гостре пошкодження легеневої тканини при хронічному тютюнопалінні трансформується в хронічний запальний процес дихальних шляхів.

Результатом запального процесу є повільне, але прогресуюче зниження вентиляційної функції легень. Клінічна картина цього патологічного процесу відома як хронічне обструктивне захворювання легень. Баланс в системі оксиданти-антиоксиданти може бути підтриманий підвищеним вмістом антиоксидантів в їжі (екзогенні джерела надходження антиоксидантів) і підвищеним синтезом ендогенних субстанцій з антиоксидантною активністю. Основна ендогенна антиоксидантна ємність представлена глутатіоном (GSH). Епітеліальний покрив дихальних шляхів містить високі концентрації глутатіону, значно перевищуючи за цими параметрами інші органи і системи людського організму. У людей, які курять, концентрація глутатіону ще більше зростає, що відображає ендогенні адаптивні процеси, які спрямовані на боротьбу з окислювальним стресом.

Глутатіон-трансфераза грає важливу роль в нейтралізації ксенобіотиків, що надходять різними шляхами в людський організм. Синтез глутатіону *de novo* відбувається в два етапи. Перший етап є найбільш чутливий до порушення синтезу; на цьому етапі відбувається кон'югація двох молекул амінокислоти цистеїну за допомогою глутамат-цистеїн лігази (GCL — glutamate-cysteine ligase). Гетеродімерний ензим (GCL) містить каталітичні і модифікують субодиниці, останні кодується GCLC і GCLM генами. У деяких дослідженнях було встановлено поліморфізм GCLC і GCLM [12, 38]. Експресія генів локалізована переважно в епітеліальних клітинах дихальних шляхів, що, можливо, і пояснює високу антиоксидантну активність рідини, що прилягає до апікальної частини епітелію. Група професора D. Postma досліджувала шкідливу дію тютюнового диму в залежності від поліморфізму генів, що кодують глутаматтрансферазу. Дослідження було проведено на голландській популяції. Автори встановили, що функціональний поліморфізм GCLC гена впливає на прогресивне зниження вентиляційної функції легень: в групі цієї категорії осіб відзначалися більш важкі стадії ХОЗЛ. Таким чином, гіпотеза про те, що основним патогенетичним механізмом у розвитку хронічного обструктивного захворювання легень є порушення в системі оксиданти-антиоксиданти отримала підтвердження при дослідженні генів GCLC, GCLM, що кодують синтез глутатіону — основного ендогенного антиоксиданту [14]. Шкідлива дія тютюнового диму різко зростає в осіб з atopічними реакціями, дефіцитом антиоксидантів. Необхідно підкреслити, що в умовах холодного клімату і напруженої фізичної роботи інгаляції тютюнового диму провокують ранній розвиток емфіземи легень.

Глутатіонпероксидаза (GPX), глутаредоксін (GLRX), глутатіонредуктаза (GSR) і глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа (G6PD) були розглянуті на предмет антиоксидантної ролі GSH і в утилізації GSH. Об'єднаних досліджень варіацій цих генів не проводилося.

У двох дослідженнях оцінювали експресію генів у пацієнтів з ХОЗЛ в порівнянні з контрольною групою. В одному дослідженні GPX2 була істотно підвищена у пацієнтів з ХОЗЛ всіх ступенів тяжкості в порівнянні з некурцями (і трохи підвищена в порівнянні з курцями) [21] GPX3 була підвищена у пацієнтів з ХОЗЛ в порівнянні з некурцями, хоча ця різниця не була відзначена в порівнянні з курцями без симптомів [21, 43]. Щодо диференціальної регуляції генів GPX4, GPX5 або GPX7 достовірних відмінностей не відзначалося.

В епітеліальних клітинах курців в порівнянні з некурцями було відзначено 3–5-кратне збільшення GPX2. [21, 28] У кожному з 4 досліджень експресії GPX3 в епітеліальних клітинах було відзначено збільшення у курців: в двох дослідженнях зазначалося 2-х кратне збільшення [11, 28], аналогічні відмінності були виявлені в дослідженні альвеолярних макрофагів [11].

У двох дослідженнях вивчали регуляцію експресії GLRX. У гомогенаті тканин хворих на ХОЗЛ спостерігалось статистично значуще придушення регуляції в порівнянні з курцями (у пацієнтів була резекція пухлини легень або трансплантація легень при тяжкому ХОЗЛ) [26], але аналогічні результати не спостерігалися при аналізі епітеліальних клітин бронхів. Повідомлялося про значне підвищення рівня GLRX в мокроті хворих на ХОЗЛ при загостренні в порівнянні з некурцями [26].

Єдине порівняння експресії GSR в епітеліальних клітинах по групах показало збільшення експресії у пацієнтів з ХОЗЛ [21] У двох порівняннях по статусу куріння відзначалося збільшення експресії у курців [21, 28]. Дуже схожі результати були виявлені в 3 дослідженнях експресії G6PD: 2-кратне в епітеліальних клітинах [21, 28] і в альвеолярних макрофагах [11].

Відповідно до результатів, у всіх 4 дослідженнях, які вивчали експресію GPX (GPX1, GPX2 і GPX3), GSR і G6PD було відзначено збільшення експресії всіх цих генів у курців.

Також, було проведено 24 дослідження асоціації і 4 дослідження експресії глутатіон-S-трансфераз (GST), які грають роль в кон'югації та експорті GSH. Гомозиготна делеція GSTM1, яка веде до повної відсутності активності, була асоційована з підвищеним ризиком ХОЗЛ в 3 з 7 асоціативних досліджень [17, 39, 42] Поширеність делеції була вище у пацієнтів з емфіземою в порівнянні з групою порівняння [34, 41], хоча ніякої асоціації не було відзначено у злісних курців з емфізематозними змінами. В обох дослідженнях хронічного бронхіту повідомлялося про 3-кратне збільшення ризику, пов'язаного з нульовим генотипом. [18, 30]. У п'яти дослідженнях був вивчений зв'язок делеції GSTM1 з кількісними ознаками ХОЗЛ. Повідомлялося про суперечливі дані: в 1 з 2 досліджень повідомлялося про зниження ОФВ<sub>1</sub> тільки у чоловіків [33] і в 1 з 3 досліджень при вивченні ОФВ<sub>1</sub> (% від очікуваного) повідомлялося про зниження функції легень у пацієнтів з нульовим геноти-

пом [15]. У цьому ж дослідженні при вивченні очікуваного рівня ФЖЕЛ, було виявлено достовірний зв'язок наявності нульового генотипу зі зниженням функції легень [15]. Однак, це не було пов'язано зі збільшенням швидкості зниження ФЖЕЛ [34]. Нульовий генотип був пов'язаний з більш різким зниженням ФЖЕЛ (серед чоловіків) в цьому дослідженні [33].

Заміщення в GSTP1 Ile105Val, який викликає змінену спорідненість до певних субстратів, [13], було пов'язано з наявністю ХОЗЛ. Захисний ефект гетерозиготного генотипу був зареєстрований в 7 з 11 досліджень пацієнтів з ХОЗЛ в порівнянні з групою контролю; величина ефекту варіювала і була статистично значущою в 2 дослідженнях. [13, 32] Дослідження курців з емфізематозними змінами (в порівнянні з курцями без змін в легенях) показало ефект гетерозиготності. [27]. Однак, 7 з 10 досліджень показали збільшення ризику ХОЗЛ у гомозиготного варіанту генотипу: різниця була статистично значущою в одному дослідженні і 4 оцінювання були засновані на невеликих кількостях. Генотип Ile105Val практично не мав відношення до зниженого ОФВ<sub>1</sub>, хоча була відзначена тенденція: ризик був підвищений у гомозигот по варіантному алелю [33].

Був досліджений поліморфізм GSTP1 з невідомим біологічним ефектом (Ala114Val) в 3 дослідженнях. В одному дослідженні індійських курців спостерігалось статистично значуще поступове збільшення поширеності ХОЗЛ з варіантним алелем [22], але подібний зв'язок з ризиком емфіземи не був відзначений в американській популяції. [34] У 3х порівняннях функції легень в групах із захворюванням легень, статистично значуща більш низька функція легень спостерігалася в групі варіантного алеля з ХОЗЛ [22], але не у пацієнтів з емфіземою або безсимптомних курців.

Що стосується гена GSTT1, то в деяких проведених дослідженнях був відзначений незначний зв'язок гомозиготної делеції GSTT1 з ризиком ХОЗЛ; в 3-х з 4-х дослід-

жень повідомлялося про дещо знижений ризик захворювання з нульовим генотипом. Не було відзначено жодного зв'язку наявності нульового генотипу GSTT1 і ризику емфізематозних змін у курців [27]. У трьох з 4 досліджень функції легень повідомлялося про асоціацію: нульового генотипу з більш різким зниженням ОФВ<sub>1</sub> в популяції в цілому [40], з більш різким зниженням ОФВ<sub>1</sub> і ФЖЕЛ серед чоловіків [20]. В іншому ж дослідженні, при вивченні гена GSTT1 у курців і у хворих на ранніх стадіях ХОЗЛ, було виявлено достовірне збільшення частоти гомозиготної делеції гену GSTT1 у хворих на ХОЗЛ I стадії в порівнянні з показниками в контрольній групі, а також відзначені достовірні відмінності частоти зустрічаємості гомозиготної делеції гену GSTT1 у «безумовних» курців без ознак ХОЗЛ і у хворих на ХОЗЛ I стадії [5, 42]. Єдине проведене дослідження mGST1 не виявило зв'язку між 4 маркерами і очікуваним ОФВ<sub>1</sub> [43].

### Висновки

Незважаючи на те, що на даний момент вплив екзогенних чинників (тютюновий дим, промислові поллютанти тощо) є визначальним фактором ризику розвитку ХОЗЛ, з усього вищесказаного можна бачити, що і генетична схильність відіграє важливу роль у даній патології. Підтверджена гіпотеза, що зміни в генах, що кодують ферменти, що змінюють окислювально-відновне середовище легень, можуть сприяти ризику ХОЗЛ. Відкриття біомаркерів схильності до захворювання значно розширює можливості його первинної профілактики та дає можливість розрахувати індивідуальний ризик розвитку ХОЗЛ, що, у свою чергу, дасть змогу покращити лікування. Актуальною проблемою залишається пошук нових та дослідження вже відомих генів-кандидатів, які ведуть до розвитку бронхолегеневих захворювань у різних популяціях. Ці напрямки необхідно розвивати в майбутньому для більш глибокого розуміння проблеми і пошуку нових методів лікування і профілактики ХОЗЛ.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Білак ВМ, Решетар ОІ, Чонка ЯВ, та ін. Корелятивні взаємозв'язки системи перекисного окислення ліпідів-антиоксидантного захисту зі станом функції зовнішнього дихання у дітей, хворих на бронхіальну астму. *Наук. вісн. Ужгород. універ., сер. "Медицина"*. 2005;24:53–56.
2. Гаврисюк ВК. Состояние газообмена и возможности его коррекции у больных ХОЗЛ. *Укр. пульмонологичний журнал*. 2012;(2):26–27.
3. Гаврисюк ВК. Системные проявления ХОЗЛ: особенности клиники, диагностики и лечения. *Український пульмонологічний журнал*. 2009;(2):19.
4. Дидковський НА. Наследственные факторы при болезнях органов дыхания. *Пульмонология*. 2005;(4):53–60.
5. Зубань АБ. Моніторинг активності металоферментів сироватки крові при наростанні важкості хронічного обструктивного захворювання легень. *Укр. пульмон. ж.* 2008;(3:Додаток):121.
6. Кайдашев ІП, Бойко ДМ, Горбатенко ВВ. Використання антигомтоксичних препаратів у комплексній терапії хворих на хронічне обструктивне захворювання легень I–II стадії. *Укр. пульмон. ж.* 2006;(1):27–32.
7. Крахмалова ЕО, Харченко ЮЕ, Токарева АЮ. Оптимизация патогенетической терапии у пациентов с ХОЗЛ в совокупности с ИБС. *Рациональная фармакотерапия*. 2018;46(1):45–51.
8. Крахмалова ЕО, Харченко ЮЕ, Токарева АЮ. Особенности патогенетической терапии у пациентов с коморбидностью ХОЗЛ и ИБС. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Щорічні терапевтичні читання. Профілактика неінфекційних захворювань - пріоритет сучасної науки та практики» 20 квітня 2018 року. 2018;122.
9. Крахмалова ЕО, Токарева АЮ, Харченко ЮЕ, та ін. Функция эндотелия у пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких и сопутствующей ишемической болезнью сердца. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Щорічні терапевтичні читання. Профілактика неінфекційних захворювань - пріоритет сучасної науки та практики» 20 квітня 2018 року. Харків. 2018;123.
10. Крахмалова ОО, Гетман ОА, Колеснікова ОМ, та ін. Особливості перебігу ХОЗЛ та ІХС у хворих з частими та нечастими загостреннями ХОЗЛ. *Український пульмонологічний журнал*. 2018;(2):19–24.

### REFERENCES

1. Bilak VM, Reshetar OI, Chonka YaV, et al. *Korelyatyvni vzayemozvyazky systemy perekysnogo oksylennya lipidiv-antyoksydantnogo zakhystu zi stanom funktsiyi zovnishnogo dykhannya u ditey, khvorykh na bronkhialnu astmu* (Correlative interrelations of lipid peroxidation-antioxidant protection with extrinsic respiratory function in children with bronchial asthma). *Nauk. visn. Uzhhorod. univer., ser. "Medytsyna"*. 2005;24:53–56.
2. Gavrisyuk VK. *Sostoyaniye gazoobmena i vozmozhnosti yego korrrektsii u bolnykh KHOZL* (The state of gas exchange and the possibility of its correction in patients with COPD). *Ukr. pulmonologichnyi zhurnal*. 2012;(2):26–27.
3. Gavrisyuk VK. *Sistemnyye proyavleniya KHOZL: osobennosti kliniki, diagnostiki i lecheniya* (Systemic manifestations of COPD: clinical features, diagnosis and treatment). *Ukr. Pulmonol. zhurnal*. 2009;(2):19.
4. Didkovskiy NA. *Nasledstvennyye faktory pri boleznyakh organov dykhaniya* (Hereditary factors in respiratory diseases). *Pulmonologiya*. 2005;(4):53–60.
5. Zuban AB. *Monitoryng aktyvnosti metalofermentiv syrovatki krovi pry narostanni vazhkosti khronichnogo obstruktyvnogo zakhvoryuvannya legen* (Monitoring of serum serum metal enzymes activity with increasing severity of chronic obstructive pulmonary disease). *Ukr. pulmon. zh.* 2008;(3:Додаток):121.
6. Kaydash IP, Boyko DM, Horbatenko VV. *Vykorystannya antygomotoksichnykh preparativ u kompleksniy terapiyi khvorykh na khronichne obstruktyvne zakhvoryuvannya legen I–II stadiyi* (The use of antigomotoxic drugs in the complex therapy of patients with chronic obstructive pulmonary disease stage I-II). *Ukr. pulmon. zh.* 2006;(1):27–32.
7. Krakhmalova EO, Kharchenko YuE, Tokareva AYU. *Optymyzatsyya patogenetycheskoy terapii u patsyentov s KHOZL v sovokupnosti s IBS* (Optimization of pathogenetic therapy in COPD patients in combination with CHD). *Ratsionalna farmakoterapiya*. 2018;46(1):45–51.
8. Krakhmalova EO, Kharchenko YuE, Tokareva AYU. *Osobennosti patohenetycheskoy terapii u patsyentov s komorbydnostyu KHOZL y IBS* (Features of pathogenetic therapy in patients with COPD and CHD comorbidity). *Materiyaly naukovo-praktychnoy konferentsiyi z mizhnarodnoyu uchastyu «Shchorichni terapevtychni chytannya. Profilyaktyka neinfektsiynykh zakhvoryuvan - priorytet sучasnoyi nauky ta praktyky»* 20 kvitnya 2018 roku. 2018;122.

11. Крахмалова ЕО, Харченко ЮЕ, Токарева АЮ. Бронходилатационная терапия у пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких в сочетании с ишемической болезнью сердца. Материали науково-практичної конференції «Наука XXI століття: Харків медичний» 14 травня 2018 року. Харків. 2018.
12. Невзорова ВА, Вахрушева СЕ, Тилик ТВ, Исаева МП. Полиморфизм генов глутатионтрансфераз GSTT1 и GSTM1 у курильщиков и у больных при ранних стадиях хронической обструктивной болезни легких. Клиническая медицина. 2012;(7):42–46.
13. Павленко ОБ, Перцева ТО. Вплив тютюнопаління на стан протеїназ — інгібіторної системи у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. Укр. пульмон. ж. 2008;(3:Додаток):175–176.
14. Перцева ТА, Ивах ИВ. Особенности морфологических изменений слизистой оболочки бронхов у больных ХОЗЛ в зависимости от стадии болезни. Укр. пульмон. ж. 2009;(4):58–60.
15. Перцева ТА, Конопкіна ЛІ. Мікробіологічний моніторинг при ХОЗЛ та його клініко-діагностичне значення. Укр. пульмон. ж. 2008;(3:Додаток):179–180.
16. Соодаева СК, Климанов ИА, Ли ТВ, и др. Изменение метаболизма оксида азота при хронической обструктивной болезни легких в сочетании с хронической ишемией головного мозга. Пульмонология. 2012;(1):31–34.
17. Токарева АЮ, Крахмалова ОО, Харченко ЮЕ. Вивчення впливу різних груп бронходилататорів у пацієнтів з ХОЗЛ в поєднанні з ІХС. Материали науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Профілактична медицина сьогодні: внесок молодих спеціалістів», присвяченої 25-річному ювілею НАМН України та Дню науки 24 травня 2018 року. Харків. 2018;58.
18. Фещенко ЮІ. Актуальные вопросы хронического обструктивного заболевания легких. Укр. пульмон. ж. 2010;(1):6.
19. Ячник АІ, Гуменюк МІ, Чопчик АД. Фізіологічні аспекти оксиду азоту при порушенні легеневого кровообігу та роль L-аргініну в корекції його синтезу. Укр.пульмон.ж. 2008;(1):40–43.
20. Abboud RT, Vimalanathan S. Pathogenesis of COPD. Part I. The role of protease-antiprotease imbalance in emphysema. Int J Tuberc Lung Dis. 2008;12(4):361–367.
21. Dastjerdi AH, Behboudi H. Association of glutathione S-transferase polymorphisms with the severity of mustard lung. Bioimpacts. 2017;(7(4):225–261.
22. Chan-Yeung M, Ho SP, Cheung AH, et al. Polymorphisms of glutathione S-transferase genes and functional activity in smokers with or without COPD. Int J Tuberc Lung Dis. 2007;11:508–514.
23. Cholendra A, Rajasekhara RR, et al. Genetic Determinants of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in South Indian Male Smokers. PLoS One. - 2014;9(2):e89957.
24. Comhair SA, Thomassen MJ, Erzurum SC. Differential induction of extracellular glutathione peroxidase and nitric oxide synthase 2 in airways of healthy individuals exposed to 100% O(2) or cigarette smoke. Am J Respir Cell Mol Biol. 2000;23:350–354.
25. Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, et al. An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2010;182(5):693–718.
26. Hackett NR, Heguy A, Harvey BG, et al. Variability of antioxidant-related gene expression in the airway epithelium of cigarette smokers. Am J Respir Cell Mol Biol. 2003;29:331–343.
27. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A. et al. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. Eur. Respir. J. 2006;28(3):523–532.
28. Harries LW, Stubbins MJ, Forman D, et al. Identification of genetic polymorphisms at the glutathione S-transferase Pi locus and association with susceptibility to bladder, testicular and prostate cancer. Carcinogenesis. 1997;18:641–644.
29. Harju T, Kaarteenaho-Wiik R, Soini Y, et al. Diminished immunoreactivity of gamma-glutamylcysteine synthetase in the airways of smokers lung. Am J Respir Crit Care Med. 2002;166:754–759.
30. Harju T, Kaarteenaho-Wiik R, Sirvio R, et al. Manganese superoxide dismutase is increased in the airways of smokers lungs. Eur Respir J. 2004;24:765–771.
31. Harju TH, Peltoniemi MJ, Ryttila PH, et al. Glutathione S-transferase omega in the lung and sputum supernatants of COPD patients. Respir Res. 2007;8:48.
32. He JQ, Ruan J, Connett JE, et al. Antioxidant gene polymorphisms and susceptibility to a rapid decline in lung function in smokers. Am J Respir Crit Care Med. 2002;166:323–328.
33. Heguy A, O'Connor TP, Luettich K, et al. Gene expression profiling of human alveolar macrophages of phenotypically normal smokers and nonsmokers reveals a previously unrecognized subset of genes modulated by cigarette smoking. J Mol Med. 2006;84:318–328.
34. Hersh CP, DeMeo DL, Silverman EK. National Emphysema Treatment Trial State of the Art. Genetics of Emphysema. Proc Am Thorac Soc. 2008;5:486–493.
35. Jain NK, Thakkar MS, Jain N, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: Does gender really matter? Lung India. - 2011;28(4):258–262.
36. Kennedy SM, Chambers R, Du W, Dimich-Ward H. Environmental and occupational exposures: do they affect chronic obstructive pulmonary disease differently in women and men? Proceedings of the American Thoracic Society. 2007;4(8):692–694.
37. Korytina GF, Iaibaeva DG, Viktorova TV. Polymorphism of glutathione-S-transferase M1 and P1 genes in patients with cystic fibrosis and chronic respiratory tract diseases. Genetika. 2004;40:401–408.
38. Lin SD, Dai AG, Xu P. Changes of the activity and expression of gamma-glutamylcysteine synthetase in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. 2005;28:97–101.
39. Mak JC, Ho SP, Yu WC, et al. Polymorphisms and functional activity in SOD and catalase genes in smokers with COPD. Eur Respir J. 2007;30(4):684–690.
40. Mahadeva R, Lomas D. Alpha1-antitrypsin deficiency, cirrhosis and emphysema. Thorax. 1998;53(6):501–505.
41. Neurohr C, Lenz AG, Ding I, et al. Glutamate-cysteine ligase modulatory subunit in BAL alveolar macrophages of healthy smokers. Eur Respir J. 2003;22:82–87.
42. Overton NL, Denning DW, Bowyer P, Simpson A. Genetic susceptibility to allergic bronchopulmonary aspergillosis in asthma: a genetic association study. Allergy, Asthma, and Clinical Immunology: Official Journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology. 2016;12:47.
9. Krakhmalova EO, Tokareva AYU, Kharchenko YuE, ta in. *Funktsiya endoteliya u patsiyentov s khronicheskim obstruktyvnym zabolevanym legkikh i sopustvuyushchey ishemycheskoj boleznyu serdtsa* (Endothelial function in patients with chronic obstructive pulmonary disease and concomitant coronary heart disease). *Materialy naukovo-praktychnoy konferentsiyi z mizhnarodnoyu uchastyu «Shchorichni terapevtychni chytannya. Profilyaktyka neinfektsyinykh zakhvoruyuvan - priorytet suchasnoyi nauky ta praktyky»* 20 kvitnya 2018 roku. Kharkiv. 2018;123.
10. Krakhmalova OO, Hetman OA, Kolesnikova OM, ta in. *Osoblyvosti perebigu KHOZL ta IKHS u khvorykh z chastyty ta nechastyty zagostrennyamy KHOZL* (Features of COPD and CHD in patients with frequent and infrequent exacerbations of COPD). *Ukr. Pulmonol. Zhurnal*. 2018;(2):19–24.
11. Krakhmalova YeO, Kharchenko YuYe, Tokareva AYU. *Bronkhodilyatsionnaya terapiya u patsiyentov s khronicheskim obstruktyvnym zabolevanym legkikh v sochetanii s ishemycheskoj boleznyu serdtsa* (Bronchodilation therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease in combination with coronary heart disease). *Materialy naukovo-praktychnoy konferentsiyi «Nauka XXI stolittya: Kharkiv medychnyi»* 14 travnya 2018 roku. Kharkiv. 2018.
12. Nevzorova VA, Vakhrusheva SE, Tiliik TV, Isayeva MP. *Polimorfizm genov glutationtransferaz GSTT1 i GSTM1 u kurilshchikov i u bolnykh pri rannikh stadiyakh khronicheskoy obstruktyvnoy bolezni legkikh* (Glutathione transferase gene polymorphism GSTT1 and GSTM1 in smokers and in patients with early stages of chronic obstructive pulmonary disease). *Klinicheskaya meditsina*. 2012;(7):42–46.
13. Pavlenko OB, Pertseva TO. *Vplyv tyutyunopalinnya na stan proteyinaz – ingibitornoj systemy u khvorykh na khronichne obstruktyvne zakhvoruyuvannya legen* (Influence of tobacco smoking on the state of proteinases - inhibitory system in patients with chronic obstructive pulmonary disease). *Ukr. Pulmonol. Zh.* 2008;(3:Додаток):175–176.
14. Pertseva TA, Yvakh IV. *Osobennosti morfologicheskikh izmeneniy slizistoy obolochki bronkhov u bolnykh KHOZL v zavisimosti ot stadii bolezni* (Features of morphological changes of bronchial mucosa in patients with COPD depending on the stage of the disease). *Ukr. Pulmonol. Zh.* 2009;(4):58–60.
15. Pertseva TA, Konopkina LI. *Mikrobiologichnyy monitoring pry KHOZL ta yogo kliniko-diagnostychnye znachennya* (Microbiological monitoring of COPD and its clinical and diagnostic significance). *Ukr. Pulmon. Zh.* 2008;(3:Додаток):179–180.
16. Soodaeva SK, Klymanov IA, Li TV, i dr. *Izmenenye metabolizma oksida azota pry khronicheskoy obstruktyvnoy bolezni legkikh v sochetanii s khronicheskoy ishemyey golovnoy mozga* (Changes in nitric oxide metabolism in chronic obstructive pulmonary disease in combination with chronic cerebral ischemia). *Pulmonologiya*. 2012;(1):31–34.
17. Tokaryeva AYU, Krakhmalova OO, Kharchenko YuYe. *Vyvchennya vplyvu ryznykh grup bronkhodilyatoriv u patsiyentiv z KHOZL v poyednanni z IKHS* (Study of the influence of different groups of bronchodilators in patients with COPD in combination with coronary heart disease). *Materialy naukovo-praktychnoy konferentsiyi molodykh vchenykh z mizhnarodnoyu uchastyu «Profilyaktychna medytyna sodayni: vnesok molodykh spetsialistiv», prysvyachenoj 25-richnomu yuvileju NAMN Ukrayiny ta Dnyu nauky 24 travnya 2018 roku*. Kharkiv. 2018;58.
18. Feshchenko Yul. *Aktualnye voprosy khronicheskogo obstruktyvnogo zabolevaniya legkikh* (Actual question chronic obstructive pulmonary disease). *Ukr. Pulmonol. Zh.* 2010;(1):6.
19. Yachnyk AI, Gumenyuk MI, Chopchik AD. *Fiziologichni aspekty oksydu azotu pry porushenniyakh legenevogo krovoobihu ta rol L-argininu v korektsiyi yogo syntezu* (Physiological aspects of nitric oxide in impaired pulmonary circulation and the role of L-arginine in the correction of its synthesis). *Ukr.Pulmon.Zh.* 2008;(1):40–43.
20. Abboud RT, Vimalanathan S. Pathogenesis of COPD. Part I. The role of protease-antiprotease imbalance in emphysema. Int J Tuberc Lung Dis. 2008;12(4):361–367.
21. Dastjerdi AH, Behboudi H. Association of glutathione S-transferase polymorphisms with the severity of mustard lung. Bioimpacts. 2017;(7(4):225–261.
22. Chan-Yeung M, Ho SP, Cheung AH, et al. Polymorphisms of glutathione S-transferase genes and functional activity in smokers with or without COPD. Int J Tuberc Lung Dis. 2007;11:508–514.
23. Cholendra A, Rajasekhara RR, et al. Genetic Determinants of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in South Indian Male Smokers. PLoS One. - 2014;9(2):e89957.
24. Comhair SA, Thomassen MJ, Erzurum SC. Differential induction of extracellular glutathione peroxidase and nitric oxide synthase 2 in airways of healthy individuals exposed to 100% O(2) or cigarette smoke. Am J Respir Cell Mol Biol. 2000;23:350–354.
25. Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, et al. An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2010;182(5):693–718.
26. Hackett NR, Heguy A, Harvey BG, et al. Variability of antioxidant-related gene expression in the airway epithelium of cigarette smokers. Am J Respir Cell Mol Biol. 2003;29:331–343.
27. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A. et al. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. Eur. Respir. J. 2006;28(3):523–532.
28. Harries LW, Stubbins MJ, Forman D, et al. Identification of genetic polymorphisms at the glutathione S-transferase Pi locus and association with susceptibility to bladder, testicular and prostate cancer. Carcinogenesis. 1997;18:641–644.
29. Harju T, Kaarteenaho-Wiik R, Sirvio R, et al. Manganese superoxide dismutase is increased in the airways of smokers lungs. Eur Respir J. 2004;24:765–771.
30. Harju TH, Peltoniemi MJ, Ryttila PH, et al. Glutathione S-transferase omega in the lung and sputum supernatants of COPD patients. Respir Res. 2007;8:48.
31. He JQ, Ruan J, Connett JE, et al. Antioxidant gene polymorphisms and susceptibility to a rapid decline in lung function in smokers. Am J Respir Crit Care Med. 2002;166:323–328.
32. Heguy A, O'Connor TP, Luettich K, et al. Gene expression profiling of human alveolar macrophages of phenotypically normal smokers and nonsmokers reveals a previously unrecognized subset of genes modulated by cigarette smoking. J Mol Med. 2006;84:318–328.
33. Hersh CP, DeMeo DL, Silverman EK. National Emphysema Treatment Trial State of the Art. Genetics of Emphysema. Proc Am Thorac Soc. 2008;5:486–493.
34. Hersh CP, DeMeo DL, Silverman EK. National Emphysema Treatment Trial State of the Art. Genetics of Emphysema. Proc Am Thorac Soc. 2008;5:486–493.
35. Jain NK, Thakkar MS, Jain N, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: Does gender really matter? Lung India. - 2011;28(4):258–262.

43. Peltoniemi MJ, Ryttila PH, Harju TH, et al. Modulation of glutaredoxin in the lung and sputum of cigarette smokers and chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res.* 2006;7:133.
44. Pierrou S, Broberg P, O'Donnell RA, et al. Expression of genes involved in oxidative stress responses in airway epithelial cells of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175:577–586.
45. Rahman I, van Schadewijk AA, Hiemstra PS, et al. Localization of gamma-glutamylcysteine synthetase messenger rna expression in lungs of smokers and patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Free Radic Biol Med.* 2000;28:920–925.
46. Safarinejad MR, Safarinejad S, Shafiei N, Safarinejad S. Association of genetic polymorphism of glutathione S-transferase (GSTM1, GSTT1, GSTP1) with bladder cancer susceptibility. *Urol Oncol.* 2013;31(7):1193–1203.
47. Siedlinski M, Postma DS, van Diemen CC, et al. Lung function loss, smoking, vitamin C intake, and polymorphisms of the glutamate-cysteine ligase genes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178(1):13–19.
48. Tomaki M, Sugiura H, Koarai A, et al. Decreased expression of antioxidant enzymes and increased expression of chemokines in COPD lung. *Pulm Pharmacol Ther.* 2007;20:596–605.
49. Wood AM, Stockley RA. The genetics of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res.* 2006;7:130.
50. Xiao D, Wang C, Du MJ, et al. Relationship between polymorphisms of genes encoding microsomal epoxide hydrolase and glutathione S-transferase P1 and chronic obstructive pulmonary disease. *Chin Med J (Engl).* 2004;117:661–667.
51. Yigla M, Berkovich Y, Nagler RM. Oxidative stress indices in COPD–Bronchoalveolar lavage and salivary analysis. *Arch Oral Biol.* 2017;52:36–43.
52. Yim JJ, Park GY, Lee CT, et al. Genetic susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease in Koreans: combined analysis of polymorphic genotypes for microsomal epoxide hydrolase and glutathione S-transferase M1 and T1. *Thorax.* 2000;55:121–125.
53. Yim JJ, Yoo CG, Lee CT, et al. Lack of association between glutathione S-transferase P1 polymorphism and COPD in Koreans. *Lung.* 2002;180:119–125.
54. Young RP, Hopkins R, Black PN, et al. Functional variants of antioxidant genes in smokers with COPD and in those with normal lung function. *Thorax.* 2006;61:394–399.
36. Kennedy SM, Chambers R, Du W, Dimich-Ward H. Environmental and occupational exposures: do they affect chronic obstructive pulmonary disease differently in women and men? *Proceedings of the American Thoracic Society.* 2007;4(8):692–694.
37. Korytina GF, laibaeva DG, Viktorova TV. Polymorphism of glutathione-Transferase M1 and P1 genes in patients with cystic fibrosis and chronic respiratory tract diseases. *Genetika.* 2004;40:401–408.
38. Lin SD, Dai AG, Xu P. Changes of the activity and expression of gamma-glutamylcysteine synthetase in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 2005;28:97–101.
39. Mak JC, Ho SP, Yu WC, et al. Polymorphisms and functional activity in SOD and catalase genes in smokers with COPD. *Eur Respir J.* 2007;30(4):684–690.
40. Mahadeva R, Lomas D. Alpha1-antitrypsin deficiency, cirrhosis and emphysema. *Thorax.* 1998;53(6):501–505.
41. Neurohr C, Lenz AG, Ding I, et al. Glutamate-cysteine ligase modulatory subunit in BAL alveolar macrophages of healthy smokers. *Eur Respir J.* 2003;22:82–87.
42. Overton NL, Denning DW, Bowyer P, Simpson A. Genetic susceptibility to allergic bronchopulmonary aspergillosis in asthma: a genetic association study. *Allergy, Asthma, and Clinical Immunology: Official Journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology.* 2016;12:47.
43. Peltoniemi MJ, Ryttila PH, Harju TH, et al. Modulation of glutaredoxin in the lung and sputum of cigarette smokers and chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res.* 2006;7:133.
44. Pierrou S, Broberg P, O'Donnell RA, et al. Expression of genes involved in oxidative stress responses in airway epithelial cells of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175:577–586.
45. Rahman I, van Schadewijk AA, Hiemstra PS, et al. Localization of gamma-glutamylcysteine synthetase messenger rna expression in lungs of smokers and patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Free Radic Biol Med.* 2000;28:920–925.
46. Safarinejad MR, Safarinejad S, Shafiei N, Safarinejad S. Association of genetic polymorphism of glutathione S-transferase (GSTM1, GSTT1, GSTP1) with bladder cancer susceptibility. *Urol Oncol.* 2013;31(7):1193–1203.
47. Siedlinski M, Postma DS, van Diemen CC, et al. Lung function loss, smoking, vitamin C intake, and polymorphisms of the glutamate-cysteine ligase genes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178(1):13–19.
48. Tomaki M, Sugiura H, Koarai A, et al. Decreased expression of antioxidant enzymes and increased expression of chemokines in COPD lung. *Pulm Pharmacol Ther.* 2007;20:596–605.
49. Wood AM, Stockley RA. The genetics of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res.* 2006;7:130.
50. Xiao D, Wang C, Du MJ, et al. Relationship between polymorphisms of genes encoding microsomal epoxide hydrolase and glutathione S-transferase P1 and chronic obstructive pulmonary disease. *Chin Med J (Engl).* 2004;117:661–667.
51. Yigla M, Berkovich Y, Nagler RM. Oxidative stress indices in COPD–Bronchoalveolar lavage and salivary analysis. *Arch Oral Biol.* 2017;52:36–43.
52. Yim JJ, Park GY, Lee CT, et al. Genetic susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease in Koreans: combined analysis of polymorphic genotypes for microsomal epoxide hydrolase and glutathione S-transferase M1 and T1. *Thorax.* 2000;55:121–125.
53. Yim JJ, Yoo CG, Lee CT, et al. Lack of association between glutathione S-transferase P1 polymorphism and COPD in Koreans. *Lung.* 2002;180:119–125.
54. Young RP, Hopkins R, Black PN, et al. Functional variants of antioxidant genes in smokers with COPD and in those with normal lung function. *Thorax.* 2006;61:394–399.