

DOI: <https://doi.org/10.17816/KMJ678486> EDN: DGXKHK

Нерешённые вопросы хронической обструктивной болезни лёгких: перспективы генетических исследований

Р.Ф. Хамитов, Ф.И. Саттарова, Э.С. Егорова

Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия

АННОТАЦИЯ

Распространённость хронической обструктивной болезни лёгких в мире среди лиц старше 40 лет составляет около 10%. Наряду с этим неуклонное прогрессирование заболевания, приводящее к ранней инвалидизации, определяет высокую медико-социальную значимость заболевания. Требуется дальнейшее изучение факторов риска, включая генетические особенности хронической обструктивной болезни лёгких, с целью разработки эффективной первичной профилактики среди предрасположенных лиц. Целью нашего исследования явился обзор зарубежной и отечественной научной медицинской литературы, посвящённой генетическим полиморфизмам, ассоциированным с хронической обструктивной болезнью лёгких, и их роли в патогенезе заболевания, а также анализ фармакогенетических аспектов терапии — влияние генетических полиморфизмов на эффективность и безопасность лекарственных препаратов. Проанализированы полнотекстовые публикации за период с 2000 по 2024 год, размещённые в базах данных PubMed, eLibrary.Ru, Google Scholar, ResearchGate. Представлен анализ наиболее важных генетических исследований хронической обструктивной болезни лёгких, включая данные о сочетании заболевания с коморбидными состояниями и особенностях фармакогенетики препаратов. Исследования, посвящённые наследственным факторам, убедительно подтверждают, что генетическая предрасположенность существенно повышает риск развития заболевания. Реакция на лекарственные препараты зависит от множества факторов, среди которых важную роль играют генетические особенности, определяющие выбор терапии. Полногеномные исследования ассоциаций в крупных выборках пациентов позволяют выявить достоверно связанные с заболеванием локусы и играют важную роль в уточнении патогенеза. Шкалы генетического риска, строящиеся на основе объединения эффектов нескольких однонуклеотидных полиморфизмов, показали свою эффективность в прогнозировании риска и тяжести хронической обструктивной болезни лёгких. В дальнейшем такие шкалы могут иметь клиническое значение в рамках предиктивной медицины. Изучение генетических полиморфизмов открывает перспективы для разработки персонализированных медицинских подходов к прогнозированию, профилактике и лечению хронической обструктивной болезни лёгких.

Ключевые слова: обзор; хроническая обструктивная болезнь лёгких; коморбидность; генетические полиморфизмы; полногеномные исследования; фармакогенетика препаратов.

Как цитировать:

Хамитов Р.Ф., Саттарова Ф.И., Егорова Э.С. Нерешённые вопросы хронической обструктивной болезни лёгких: перспективы генетических исследований // Казанский медицинский журнал. 2025. Т. 106, № 4. С. 578–589. DOI: 10.17816/KMJ678486 EDN: DGXKHK

DOI: <https://doi.org/10.17816/KMJ678486> EDN: DGXKHK

Unresolved Issues in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Perspectives in Genetic Research

Rustem F. Khamitov, Firyuza I. Sattarova, Emiliya S. Egorova

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

ABSTRACT

The global prevalence of chronic obstructive pulmonary disease among individuals aged >40 years is approximately 10%. The disease's progression, often leading to early disability, underscores its significant medical and social impact. Further research of risk factors, particularly genetic underpinnings, of chronic obstructive pulmonary disease is essential for developing effective primary prevention strategies in genetically predisposed individuals. This review aimed to analyze international and Russian scientific sources on genetic polymorphisms associated with chronic obstructive pulmonary disease and their roles in disease pathogenesis and examine the pharmacogenetic aspects of therapy, specifically how genetic variation affects drug efficacy and safety. Full-text articles published between 2000 and 2024 and indexed in *PubMed*, *eLIBRARY.RU*, *Google Scholar*, and *ResearchGate* were analyzed. This review summarizes key genetic studies on chronic obstructive pulmonary disease, including comorbidities and pharmacogenetic characteristics of commonly used drugs. Research on heritable factors confirmed that genetic susceptibility increases the risk of chronic obstructive pulmonary disease. Several variables influence therapeutic response, among which genetic factors are critical for guiding treatment choices. Large-scale genome-wide association studies have identified chronic obstructive pulmonary disease-associated loci that contribute to our understanding of disease pathogenesis. Polygenic risk scores based on multiple single-nucleotide polymorphisms have demonstrated efficacy in predicting disease risk and severity and may be useful in predictive medicine. The investigation of genetic polymorphisms offers promising opportunities for the advancement of personalized approaches to the prediction, prevention, and treatment of chronic obstructive pulmonary disease.

Keywords: review; chronic obstructive pulmonary disease; comorbidity; genetic polymorphisms; genome-wide association studies; pharmacogenetics.

To cite this article:

Khamitov RF, Sattarova FI, Egorova ES. Unresolved issues in chronic obstructive pulmonary disease: perspectives in genetic research. *Kazan Medical Journal*. 2025;106(4):578–589. DOI: 10.17816/KMJ678486 EDN: DGXKHK

Хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) — гетерогенное заболевание, характеризующееся хроническими респираторными симптомами (одышка, кашель, отхождение мокроты) и обострениями из-за поражения дыхательных путей (бронхит, бронхиолит) и/или альвеол (эмфизема), которые вызывают персистирующее, часто прогрессирующее ограничение воздушного потока. Обострения и коморбидные состояния являются неотъемлемой частью болезни и вносят значительный вклад в клиническую картину заболевания [1].

По данным исследований, распространённость ХОБЛ во всём мире среди лиц старше 40 лет составляет 12,64% при наибольшей встречаемости данной патологии у населения старше 60 лет, а старение считается важным фактором риска развития ХОБЛ [2].

В России официально зарегистрировано 2,4 млн человек с диагнозом ХОБЛ [3]. Однако эти данные не соответствуют действительности, и по результатам эпидемиологических исследований Российского Респираторного общества количество таких пациентов составляет около 11 млн, включая недиагностированные случаи [3].

ХОБЛ — ведущая и растущая причина респираторной заболеваемости и смертности во всём мире [4]. Смертность от ХОБЛ составляет 42,5 на 100 тыс. человек, занимая 3-е место среди причин смерти в мире. Ежегодно в мире от ХОБЛ умирает около 3,23 млн человек [5, 6].

Высокая распространённость ХОБЛ обусловлена ухудшением экологии, увеличением распространённости курения табака и нагревательных систем, а также повторяющимися респираторными инфекционными заболеваниями [5]. Установлено, что к этиологическим факторам ХОБЛ относится воздействие вредных частиц или газов (активное/пассивное курение, загрязнение окружающей среды, использование биомасс для приготовления пищи и обогрева жилых помещений) [1].

ХОБЛ часто сопровождается сопутствующей патологией, среди которой особое место занимают сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). Они широко распространены среди пациентов с ХОБЛ и вносят значительный вклад в общую заболеваемость и смертность. ХОБЛ часто ассоциируется с ишемической болезнью сердца (ИБС), сердечной недостаточностью (СН), фибрилляцией предсердий, заболеваниями периферических сосудов, лёгочной и артериальной гипертензией и инсультом [7, 8].

Такая взаимосвязь объясняется тем, что и ХОБЛ, и ССЗ имеют общие факторы риска, такие как курение, неправильное питание, возраст, пол, гиподинамия и ожирение. Системное воспаление, окислительный стресс и эндотелиальная дисфункция — ключевые механизмы, связывающие их [9–12]. Кроме того, обструктивные вентиляционные нарушения функции лёгких — столь же сильный фактор риска сердечно-сосудистой смертности, как и основные факторы сердечно-сосудистого риска [6].

По данным исследования The Lung Health Study, включавшем 5887 курильщиков в возрасте 35–60 лет с уме-

ренной степенью бронхиальной обструкции, установлено, что при уменьшении объёма форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) на 10% происходил рост показателя общей смертности на 14%, сердечно-сосудистой смертности — на 28%, риск развития ИБС увеличивался на 20% [13]. Сопутствующие ССЗ существенно влияют на качество жизни, увеличивают количество госпитализаций и ухудшают показатели выживаемости у пациентов [8, 10].

Долгое время считалось, что ХОБЛ возникает преимущественно под воздействием внешних факторов [1]. Однако исследования, посвящённые наследственности, убедительно доказали, что генетические особенности значительно повышают риск развития этого заболевания. Оценки наследуемости ХОБЛ варьируют от 20 до 40% для ограничения воздушного потока и до 60% для фенотипов, связанных с курением [14]. Исследования с участием близнецов выявили, что наследуемость ХОБЛ составляет примерно 60% [15].

Неуклонное прогрессирование ХОБЛ, приводящее к ранней инвалидизации, а также преобладание среди пациентов лиц трудоспособного возраста подчёркивают высокую медико-социальную значимость этого заболевания [5]. Это делает необходимым дальнейшее изучение факторов риска, включая генетические особенности, для разработки эффективной первичной профилактики среди предрасположенных лиц. Выявление генетических факторов может помочь объяснить гетерогенность ХОБЛ, оценить индивидуальную восприимчивость, спрогнозировать течение и разработать новые персонализированные подходы к лечению [16].

Цель исследования — обзор зарубежной и отечественной научной медицинской литературы о генетических полиморфизмах ХОБЛ и их роли в развитии заболевания, фармакогенетики препаратов, применяемых при ХОБЛ, и влиянии генетических полиморфизмов на лечение.

Поиск литературы произведён по электронным базам PubMed, eLibrary.Ru, Google Scholar, ResearchGate с 2000 по 2024 год. Анализировали полнотекстовые статьи, посвящённые изучению генетики ХОБЛ и фармакогенетики лекарственных препаратов, применяемых при ХОБЛ. В поиске были использованы такие ключевые слова, как «ХОБЛ», «генетика» «генетический полиморфизм», «gene polymorphism» «genotype», «COPD», «inhaled bronchodilators», «β₂-agonists», «muscarinic receptor antagonists», «inhaled corticosteroids», «comorbidity».

На начальных этапах внимание исследователей было сосредоточено на анализе только нескольких однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП — замена одного нуклеотида в последовательности ДНК) в генах-кандидатах или вблизи них, которые, как считалось, играют роль в патогенезе ХОБЛ. Среди них особое значение имеет ОНП, ассоциированный с дефицитом альфа-1-антитрипсина (ААТ), который может привести к развитию симптомов ХОБЛ в молодом возрасте. Тяжёлый дефицит ААТ остаётся

наиболее изученным генетическим фактором риска ХОБЛ и единственным генетическим подтипом ХОБЛ, для которого разработано специфическое лечение. Наиболее распространённой причиной тяжёлого дефицита ААТ является гомозиготность по аллелю *SERPINA1*Z*, возникающая в результате однонуклеотидной замены в кодирующей последовательности гена *SERPINA1*. Это приводит к замене одной аминокислоты и изменению структуры белка ААТ [17]. В результате белок теряет способность ингибировать нейтрофильную эластазу, что приводит к разрушению эластических волокон в лёгких и развитию эмфиземы [18].

С развитием технологий на смену исследованиям отдельных генов пришли полногеномные исследования ассоциаций (ПГИА — выявление ассоциаций полиморфизмов генов с признаком или заболеванием на полногеномном уровне). Первые полногеномные исследования ХОБЛ (2009) выявили локус, расположенный рядом с генами *CHRNA3/CHRNA5/IREB2*, а также область рядом с геном *HHIP* [19]. Последующие более масштабные исследования идентифицировали области генома, находящиеся вблизи генов *FAM13A*, *RIN3*, *CYP2A6* и *DSP* [20].

B.D. Hobbs и соавт. (2017) в исследовании с участием представителей разных этнических групп в количестве 15 256 человек с ХОБЛ и 47 936 здоровых лиц обнаружили 22 локуса с полногеномным уровнем значимости, 13 из которых выявлены впервые. Однако, несмотря на существенный объём общей выборки, количество участников неевропейского происхождения оставалось недостаточным для эффективного проведения полноценного трансэтнического генетического анализа. Вновь выявленные локусы включали следующие: *ADGRG6/GPR126*, *THSD4*, *ADAM19*, *TET2*, *CFDP1*, *AGER*, *ARMC2*, *RARB*, *EEFSEC*, *DSP*, *MTCL1* и *SFTPD*. Эти гены влияют на воспаление, ремоделирование лёгких, окислительный стресс и эпителиальную дисфункцию [21]. К ранее идентифицированным локусам в предыдущих полногеномных исследованиях относились гены: *HHIP*, *CHRNA5*, *HTR4*, *FAM13A*, *RIN3*, *TGFB2*, *GSTCD-NPNT*, *CYP2A6* и *IL27* — *CCDC101*. Они участвуют в развитии и восстановлении лёгких, процессах пролиферации и апоптоза, ремоделировании дыхательных путей, воспалительных реакциях, антиоксидантной защите, а также никотиновой зависимости. Авторы использовали несколько независимых когорт для комплексного анализа генетической предрасположенности, однако объём некоторых выборок оставался ограниченным. Например, в исследовании NETT приняли участие всего 389 пациентов с ХОБЛ [19, 22].

Появляющиеся новые данные о генетической архитектуре ХОБЛ привели к осознанию масштабов генетики этого заболевания и определили потребность в дальнейших исследованиях. В крупномасштабном полногеномном исследовании ХОБЛ 2019 года, включающем 35 735 больных ХОБЛ и 222 076 здоровых лиц, было идентифицировано 82 генетических маркера [20].

Недавнее исследование G. Chen и соавт. с применением полнотранскриптомных исследований ассоциаций (метод,

который позволяет устанавливать связь наследственных признаков с изменением предсказанных уровней экспрессии генов) с участием 21 617 больных с ХОБЛ и 372 627 человек контрольной группы выявили новый маркер ХОБЛ — ген *GRK4*. Данный ген участвует в процессах окислительного стресса и воспаления. В связи с этим *GRK4* является потенциальной мишенью для подбора персонализированной терапии больных с ХОБЛ, а также может стать основой для подбора таргетной терапии ХОБЛ [23].

Семейство TRP-каналов (Transient Receptor Potential) играет ключевую роль в восприятии внешних раздражителей (температуры, химических веществ, механических воздействий) и регуляции внутриклеточного кальция. У пациентов с ХОБЛ повышена экспрессия *TRPA1* в эпителии бронхов, что коррелирует с гиперреактивностью дыхательных путей и хроническим кашлем. У лиц с полиморфизмом rs11988795 данного гена из-за усиления реакции на окислительный стресс под воздействием сигаретного дыма повышается риск развития ХОБЛ. Ген *TRPV1* участвует в нейрогенном воспалении, усугубляя бронхоконстрикцию [24].

Активация гена *TRPV4* приводит к разрушению альвеолярного барьера и усиливает отёк лёгких. В гладкомышечных клетках дыхательных путей происходит экспрессия гена *TRPM8*, ответственного за бронходилатацию. У лиц с ХОБЛ встречается подавление данного гена, что может способствовать обструкции [25]. Гены *TRPM2* и *TRPM7* участвуют в активации макрофагов и нейтрофилов, усиливая высвобождение интерлейкина-8 и фактора некроза опухоли- α , являющихся ключевыми медиаторами воспаления при ХОБЛ [25].

На сегодняшний день курение остаётся основной причиной развития ХОБЛ [1, 5]. Учитывая, что курение представляет собой пример аддиктивного поведения, особый интерес вызывают выявленные генетические полиморфизмы, связанные со склонностью к этой привычке. Более того, локусы, ассоциированные с метаболизмом никотина, также продемонстрировали связь с повышенным риском развития ХОБЛ. Среди таких локусов выделяются *CHRNA5*, *CYP2A6*, *SERPINA1* и *MECOM*, которые коррелируют не только с ХОБЛ, но и с поведенческими аспектами, такими как статус курения [26]. Эти генетические варианты подчёркивают сложное взаимодействие между наследственной предрасположенностью и внешними факторами в патогенезе заболевания. Среди генетических полиморфизмов, ассоциированных с ХОБЛ и высокой чувствительностью к воздействию табачного дыма, стоит отдельно выделить рискованный генотип АА полиморфного локуса *CHRNA5*. Данный генотип независимо связан не только с повышенным риском развития ХОБЛ и статусом курения, но и раком лёгких [27].

Генетические исследования по ХОБЛ проводятся по всему миру. Y.J. Lee и соавт. (2020) в корейской популяции с участием 130 пациентов с ранней стадией ХОБЛ и 3478 человек контрольной группы (1700 курильщики

в прошлом и 1778 некурящих) выявили два полиморфизма (rs2857210, rs2621419) гена *HLA-DQB2* у некурящих лиц, связанных с предрасположенностью к ХОБЛ. В данном исследовании была изучена связь ОНП со спирометрическими данными [28].

ПГИА позволили расширить понимание генетики ХОБЛ [19]. Выявленные в ходе ПГИА генетические маркеры используются для создания шкал генетического риска, которые учитывают полигенный вклад в развитие различных фенотипов ХОБЛ. Согласно современным представлениям, наибольший вклад в фенотип вносят не единичные редкие варианты с большими размерами эффекта, а совокупность множества распространенных вариантов с небольшим влиянием [29]. Фрамингемское исследование сердца показало, что полигенная оценка риска ХОБЛ позволяет более точно выявлять недиагностированные случаи этого заболевания [30]. Таким образом, полигенная оценка риска ХОБЛ способствует более ранней диагностике данного заболевания и сохраняет свою прогностическую ценность даже при учёте известных факторов риска, характерных для раннего периода жизни [31].

ХОБЛ — это заболевание, для которого характерны половые различия в восприимчивости и клинических проявлениях. Как известно, чаще заболевают мужчины [1]. Это в первую очередь связано с курением. В последнее время количество курящих женщин увеличилось, что отразилось и на распространённости ХОБЛ среди них. Согласно исследованиям, у пациентов женского пола клиническая картина заболевания более выражена и сопровождается другими сопутствующими состояниями, такими как тревожность и депрессия, кахексия, остеопороз. В ходе исследования были выявлены гендерные различия строения стенок дыхательных путей. У женщин просветы дыхательных путей оказались анатомически уже, а стенки — толще. Эти различия могут быть связаны с генетическими особенностями [32].

J. Joо и B. Himes (2022) провели ПГИА с разделением по половому признаку, куда включены 12 958 мужчин с ХОБЛ и 11 311 женщин. Контрольная группа состояла из 95 631 и 123 714 лиц мужского и женского полов соответственно. Как и в большинстве предыдущих исследований, среди участников преобладали лица европейской популяции. Исследователи выявили локусы, связанные с полом: восемь из них специфичны для мужчин и пять — для женщин. Локус *C5orf56* был тесно связан с ХОБЛ у мужчин, а у женщин отсутствовала такая взаимосвязь. *C5orf56* — это длинный некодирующий ген, известный как *IRF1-AS1*. Соседний ген *IRF1* кодирует регуляторный фактор интерферона 1, который отвечает за противовирусный ответ эпителия дыхательных путей. Учитывая, что вирусы могут привести к обострению ХОБЛ, данный локус может влиять на предрасположенность к заболеванию посредством изменения реакции на воздействие вирусов. У других локусов, продемонстрировавших связь с ХОБЛ среди мужчин (*ARHGEF3*, *C1orf87*

и *C10orf1*), пока не удалось установить механизм влияния на ХОБЛ. Другие специфичные для мужчин ассоциации были обнаружены в локусах *CFDP1*, *TMEM170A* и *CHST6*, которые помимо ХОБЛ связаны и с ИБС [33]. В ходе исследования также выявлены локусы, ассоциированные с риском развития ХОБЛ среди женщин в области *ASTN2* и *TRIM32* в 9q33.1, и несколько генов в локусе 16q22.1 [33].

В своих исследованиях M. Hardin и соавт. также выявили генетические факторы риска ХОБЛ, зависящие от пола. К ним относятся ген *CELSR1*, который связан с риском развития ХОБЛ у женщин. Этот вывод подчёркивает необходимость учёта половых различий в генетических исследованиях и подходах к лечению [34].

ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЁГКИХ И ЛЁГОЧНЫЙ ФИБРОЗ

Некоторые генетические локусы, помимо повышения предрасположенности к ХОБЛ, могут оказывать протективное действие в отношении других заболеваний. Например, генотип полиморфного локуса *FAM13A*, ассоциированный с повышенным риском ХОБЛ, одновременно связан со сниженным риском лёгочного фиброза. В то же время исследования выявили и обратные взаимосвязи. Так, L. Xu и соавт. (2017) обнаружили, что полиморфизмы генов *MMP-9* (C-1562T) и *TGF-β1* (T869C) встречаются у пациентов с ХОБЛ, сопровождающейся выраженной эмфиземой верхней доли лёгких, и одновременно связаны с повышенной восприимчивостью к лёгочному фиброзу. Данные гены участвуют в процессах воспаления, играют роль в дегенерации альвеолярной ткани, ремоделировании дыхательных путей. Однако данное исследование имеет ряд ограничений: малая выборка из 82 пациентов с ХОБЛ и этническая специфичность китайской популяции [35]. Кроме того, L.W. Wain и соавт. (2017) идентифицировали гены *ZGPAT* и *RTEL1*, которые играют роль в развитии семейного лёгочного фиброза [36]. Эти данные подчёркивают сложность и многогранность генетических взаимосвязей между различными респираторными заболеваниями.

ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЁГКИХ И ЭМФИЗЕМА

Как известно, ХОБЛ сопровождается развитием эмфиземы. Наличие эмфиземы, её тяжесть и распространение можно достоверно оценить при рентгеновской компьютерной томографии органов грудной клетки. Области с плотностью ниже −950 HU соответствуют эмфиземе [37].

В исследовании MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) A. Manichaikul и соавт. (2014) в выборке из 7914 человек обнаружили значимую ассоциацию локусов *SNRPF* и *PPT2* с риском развития эмфиземы с полногеномным уровнем значимости [38].

Кроме того, M.H. Cho и соавт. (2015) в исследованиях COPDGene, ECLIPSE, GenKOLS и NETT у более чем 12 тыс.

пациентов европейского происхождения и лиц афроамериканского происхождения выявили пять генетических полиморфизмов, коррелирующих с выраженностью эмфиземы. Среди них два ранее идентифицированных локуса ХОБЛ (полиморфизмы генов *HHIP* и *CHRNA3*), а также три новых локуса (вблизи генов *SOWAHB*, *TRAPPC9* и *KIAA1462*). Однако в исследование были включены как пациенты с ХОБЛ, так и курильщики без ХОБЛ, что могло размыть специфические генетические эффекты [39].

ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЁГКИХ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Как уже было сказано, ХОБЛ часто ассоциируется с ССЗ [7, 8]. В своих исследованиях Z. Zhu и соавт. (2019) с участием 12 550 пациентов с ХОБЛ и 46 368 человек контрольной группы обнаружили локусы, достоверно связанные с ХОБЛ и ИБС — *CD3EAP*, *C19orf83*, *GIPR*, *FBXO46*, *AC074212.3*, *SIX5* и *DMPK*, *BCAR1*. Данные гены влияют на развитие заболевания через системное воспаление, оксидативный стресс, вызывая ремоделирование дыхательных путей и апоптоз клеток [40]. В связи с высокой распространённостью артериальной гипертензии в цитируемом исследовании изучался вопрос её ассоциации с ХОБЛ. В ходе исследования удалось выявить 22 локуса. Наиболее значимый из них находился рядом с геном *ARHGAP42* (rs633185). Отдельно стоит выделить генетический полиморфизм rs7655625, который ассоциируется как с числом сердечных сокращений, так и с артериальной гипертензией. Полученные данные, однако, требуют осторожной интерпретации в связи с рядом ограничений: исследование проводилось исключительно на европейской популяции, что затрудняет применение в других этнических группах; а также не учитывались факторы риска, такие как курение, профессиональные вредности и фенотипы ССЗ [40].

На сегодняшний день активно ведутся исследования по связям ХОБЛ с СН. Проведённые E. Axson и соавт. ретроспективные когортные исследования с участием более 86 тыс. пациентов британской популяции доказали негативное влияние СН на течение ХОБЛ. Несмотря на это, исследование имело ряд ограничений: короткий период наблюдения после начала приёма препаратов, отсутствие данных о параметрах функции сердца (например, фракции выброса), соблюдении режима лечения и дозировках применяемых препаратов [41]. G. Güder и F.H. Rutten в метаанализе (2014) подтвердили увеличение распространённости СН среди пациентов с ХОБЛ, подчеркнув важную роль системного воспаления при этом. Активация нейрогуморальной системы в сочетании с системным воспалением у больных с СН усугубляет течение ХОБЛ [42].

Вышеупомянутые исследования вызвали дискуссии о наличии причинно-следственных взаимосвязей между ХОБЛ и СН. R. Jiang и соавт. (2024) провели исследование

с применением метода менделевской рандомизации, используя данные из двух крупных геномных баз: UK Biobank (данные по ХОБЛ, включавшие 423 796 участников европейского происхождения) и консорциума FinnGen (6033 случая СН и 123 тыс. человек в контрольной группе). Авторы показали, что ХОБЛ значительно повышает риск развития СН. Однако данных о повышении риска развития ХОБЛ у больных с СН получено не было [43].

Выявленные локусы влияют на развитие и течение ХОБЛ, воздействуя на патогенетическом уровне, вызывая системное воспаление, оксидативный стресс, что приводит к ремоделированию дыхательных путей.

Обнаруженные полиморфизмы генов в будущем могут помочь рассчитать индивидуальный риск развития ХОБЛ у лиц с ССЗ, также спрогнозировать вероятность развития заболеваний сердца у лиц с ХОБЛ.

Несмотря на значительный вклад ПГИА в изучение генетической архитектуры сложных заболеваний, этот подход имеет ряд существенных ограничений. Во-первых, около 80% исследований проведено на европейской популяции, что значительно ограничивает экстраполяцию полученных результатов на другие этнические группы. Во-вторых, используемый статистический порог значимости ($p < 5 \times 10^{-8}$), хотя и необходим для контроля множественных сравнений, может приводить к пропуску слабых, но биологически значимых генетических сигналов [44].

Особую сложность представляет интерпретация результатов, поскольку большинство выявленных ассоциированных ОНП расположены в некодирующих регионах генома. Это предполагает, что их патогенное влияние может осуществляться через регуляцию экспрессии других генов, механизмы которой требуют дополнительных исследований [44]. Кроме того, для подтверждения и верификации полученных результатов крайне необходимы повторные исследования в независимых популяционных когортах. Это особенно важно для установления универсальных генетических маркеров заболеваний и понимания популяционно-специфических генетических эффектов.

ПЕРСПЕКТИВЫ МУЛЬТИОМНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ИЗУЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ: ОТ ПАТОГЕНЕЗА К ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ

Большое значение для выявления надёжных биомаркеров ХОБЛ имеет интеграция мультиомных данных, включая геномные, эпигеномные, протеомные, метаболомные и микробиомные подходы. Применение такого мультиомного подхода позволит исследовать молекулярные механизмы заболевания [45]. Эпигенетические изменения, такие как метилирование ДНК, играют ключевую роль

в патогенезе ХОБЛ, отражая комбинированное влияние факторов окружающей среды (например, курения, загрязнения воздуха) и генетической предрасположенности [46]. У пациентов наблюдаются значительные изменения в паттернах метилирования, затрагивающие гены, связанные с воспалением (*TNF*, *IL-6*), антиоксидантной защитой (*GSTP1*) и ремоделированием тканей (*MMP9*) [47]. Эти эпигенетические модификации способствуют гетерогенности ХОБЛ, формируя индивидуальную восприимчивость к болезни, модулируя воспалительные процессы и влияя на ответ на терапию, что открывает новые возможности для персонализированного лечения [48].

Важным направлением исследований является анализ микроРНК, регулирующих экспрессию генов при ХОБЛ. Например, *miR-106b-5p* в периферических лейкоцитах может служить биомаркером тяжести заболевания [49]. Протеомные исследования также вносят существенный вклад, выявляя белки-маркеры, такие как альфа-1-кислый гликопротеин, пероксиредоксин-2 и кадгерин-5, которые превосходят традиционные методы диагностики на ранних стадиях ХОБЛ [50]. Кроме того, дисбиоз респираторного микробиома способствует хроническому воспалению, нарушению иммунитета и повышенной восприимчивости к инфекциям [51, 52]. Метаболиты микробного происхождения, включая бутират, гомоцистеин и пальмитат, демонстрируют тесную взаимосвязь с генами хозяина, ассоциированными с ХОБЛ [53].

Интеграция мультиомных данных на всех стадиях ХОБЛ представляет собой мощный инструмент для выявления новых биомаркеров и терапевтических мишеней [45]. Крупномасштабные исследования, включающие профилирование ранних стадий заболевания, будут иметь решающее значение для углубления понимания патогенеза ХОБЛ и разработки новых диагностических и терапевтических стратегий, направленных на модификацию течения болезни.

ФАРМАКОГЕНЕТИКА ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

Фармакогенетика — это раздел медицинской генетики, который изучает роль генетических факторов в формировании фармакологического ответа организма человека на лекарственные препараты. Данный термин впервые был предложен в 1958 году немецким ученым Ф. Фогелем.

Реакция на лекарственные препараты определяется множеством факторов, среди которых значительную роль играют генетические особенности пациента. Ингаляционные бронходилататоры занимают ключевое место в терапии хронических обструктивных заболеваний дыхательных путей, таких как бронхиальная астма и ХОБЛ. Однако эффективность лечения этими препаратами варьирует у разных пациентов, что во многом обусловлено влиянием полиморфных локусов на индивидуальный ответ на бронходилататоры [54, 55].

Одной из наиболее широко применяемых групп препаратов для лечения ХОБЛ являются β_2 -агонисты. При этом существуют индивидуальные различия терапевтического ответа на β_2 -агонисты. Эффективность терапии зависит от исходной степени обструкции дыхательных путей, возраста пациента и статуса курения [56]. Не менее важное влияние на функционирование β_2 -адренорецепторов оказывают изменения в их аминокислотной последовательности, вызванные однонуклеотидным полиморфизмом. Эти изменения приводят к значительным конформационным и структурным перестройкам, которые напрямую влияют на работу рецептора. Генетические полиморфизмы могут приводить к изменению экспрессии генов, регулирующих функцию рецепторов-мишеней β_2 -агонистов, что дополнительно объясняет вариабельность ответа на лечение [54–59].

Несмотря на то что пульмонологи стремятся минимизировать применение короткодействующих β -агонистов (КДБА) и перейти на длительно действующие β -агонисты (ДДБА), бронхолитики короткого действия не теряют свою значимость в силу своей распространённости в клинической практике. В связи с этим их фармакогенетика продолжает активно изучаться. Обнаружено, что полиморфизмы генов *KCNJ2* (rs2367245) и *KCNK1* (rs7552783) ассоциированы с хорошим ответом на КДБА [54].

Особое место в исследованиях реакции на бронходилататоры занимает ген *ADRB2*, кодирующий β_2 -адренорецептор. В этом гене выделяют три ОНП, имеющих функциональное значение: Gly16Arg (G46A, rs1042713), Gln27Glu (C79G, rs1042714) и Thr164Ile (C491T, rs1800888) [55]. Наличие аллеля Arg16 связано со сниженным бронхолитическим ответом на КДБА у пациентов с ХОБЛ. У лиц, гомозиготных по полиморфизму Arg16, отсутствие бронхолитического эффекта от КДБА наблюдается в 5 раз чаще, а у гетерозигот — в 2 раза чаще по сравнению с носителями аллеля Gly16 [57].

Согласно ряду исследований, полиморфизм Thr164Ile гена *ADRB2* у пациентов с бронхиальной астмой, находящихся на терапии ДДБА, может быть связан с повышенным риском развития обострений заболевания [58]. Такие обострения, в свою очередь, способны приводить к жизнеугрожающим состояниям, что подчёркивает важность индивидуального подхода к лечению данной категории пациентов.

В Российских фармакогенетических исследованиях при ХОБЛ у пациентов с аллелями Arg16 и Gln27 гена *ADRB2* была отмечена отрицательная динамика показателей спирометрии — ОФВ₁ и форсированной жизненной ёмкости лёгких, несмотря на терапию формотеролом в комбинации с будесонидом. У лиц с аллелями Gly16 и Glu27, напротив, отмечена положительная динамика показателей спирометрии [59].

W.J. Kim и соавт. в своих исследованиях (2009) с участием 389 пациентов с тяжёлой формой ХОБЛ среди шести генов-кандидатов выявили связь между ответом на приём

бронходилататора и ОНП в генах *EPHX1*, *SERPINE2* и *ADRB2*. Выявлено, что rs1009668 в гене *EPHX1* был в значительной степени связан с низким ответом на бронходилататоры [60].

В метаанализе, проведённом M. Hardin и соавт. (2015) с участием 5789 пациентов с ХОБЛ, были выявлены ассоциации между ответом на бронходилататоры и ОНП в *KCNJ2*, *CDH13* и *GOLGA8B*. Однако результаты не достигли полногеномной значимости [54].

Эти результаты подчёркивают сложный генетический ландшафт, влияющий на ответ на бронходилататоров при ХОБЛ.

В продолжающихся фармакогенетических исследованиях ХОБЛ других локусов, ответственных за экспрессию генов, регулирующих функцию рецепторов β_2 -агонистов, пока не выявлено.

O. Kehinde и соавт. (2023) описали роль полиморфизмов гена *CYP2D6* в метаболизме лекарств, включая препараты для лечения ХОБЛ. Например, β_2 -агонисты частично метаболизируются ферментом CYP2D6, что может повлиять на скорость их распада и, соответственно, на эффективность терапии. При снижении метаболизма возможна аккумуляция препарата в крови, что повышает риск развития побочных эффектов. Хотя теофиллины слабо метаболизируются CYP2D6, их токсичность тоже может зависеть от активности фермента. Таким образом, стандартные дозы препаратов могут быть неоптимальными для носителей редких вариантов гена *CYP2D6* — может потребоваться как увеличение, так и снижение дозировки для минимизации токсичности [61].

Несмотря на первоначальные предположения, результаты ген-кандидатных исследований оказались противоречивыми и не получили убедительного подтверждения в последующих полногеномных ассоциативных исследованиях.

Среди бронхолитиков, применяемых для лечения ХОБЛ, значительное место занимают антихолинергические препараты. Особого внимания заслуживает мускариновый ацетилхолиновый рецептор М3, кодируемый геном *CHRM3* (rs6688537). Этот рецептор является хорошо изученной лекарственной мишенью, для которой разработано множество одобренных препаратов, широко используемых в терапии как астмы, так и ХОБЛ [36].

Ингаляционные глюкокортикоиды (ИГКС) широко применяются у пациентов с ХОБЛ, однако их эффективность и риск побочных реакций могут варьировать, в т. ч. и в зависимости от генетических факторов. В исследовании Lung Health Study — 2 (2019) было установлено, что полиморфизм rs111720447 ассоциировался с изменением скорости снижения ОФВ₁ у пациентов, получающих ИГКС. У носителей аллеля С данного генетического полиморфизма, получавших ИГКС, наблюдалось увеличение ОФВ₁ на 56,4 мл в год. В то же время в группе плацебо у пациентов с тем же аллелем отмечалось снижение ОФВ₁ на 27,6 мл в год. У пациентов с аллелем А генетического

полиморфизма rs111720447, получавших ИГКС, наблюдалось большее снижение ОФВ₁, чем у тех, кто получал плацебо. Данные ENCODE показали, что rs111720447 находится вблизи сайтов связывания глюкокортикоидных рецепторов в альвеолярных клетках A549. Хотя этот вариант не изменяет экспрессию генов, его расположение предполагает структурное воздействие на комплекс глюкокортикоидных рецепторов [62].

Кроме того, выявлена связь между полиморфизмом rs4713916 гена *FKBP5* и различными показателями ответа на ИГКС у пациентов с ХОБЛ. В частности, у носителей генотипа GA наблюдались улучшения в тесте 6-минутной ходьбы и показателях функции лёгких после терапии ИГКС [63]. В ходе исследования у данной категории пациентов были выявлены более высокие показатели когнитивной функции, качества жизни. При этом установлена низкая предрасположенность к депрессии и тревожности [64].

Известно, что некоторые полиморфизмы генов обуславливают невосприимчивость к лекарственным препаратам. Одним из таких примеров является FK506-связывающий белок 5, кодируемый геном *FKBP5*, экспрессия которого регулируется полиморфизмом rs2766545. Этот полиморфный локус связан с развитием резистентности к глюкокортикоидам. Однако выборка в данном исследовании состояла только из 71 пациента с ХОБЛ, не имела контрольной группы, и эффективность влияния препарата оценивалась только после 3 нед терапии [63].

Y. Lei и соавт. (2017) провели исследование в китайской популяции с участием 204 пациентов с ХОБЛ. Изучалась взаимосвязь полиморфизма rs37973 гена *GLCC1* с ответом на ИГКС (пациенты получали комбинацию флутиказона пропионат/салметерол в дозе 500/50 мкг два раза в день в течение 24 нед). В лабораторных условиях нейтрофилы, выделенные из тканей пациентов, инкубировали с различными концентрациями дексаметазона в присутствии или отсутствии экстракта сигаретного дыма, после чего оценивали апоптоз. У пациентов с генотипом GG (увеличение на $15,3 \pm 33,2$ мл) наблюдалось значительно меньшее улучшение ОФВ₁, чем у пациентов с генотипом AA ($92,7 \pm 29,6$ мл; $p < 0,001$) или генотипом AG ($59,4 \pm 26,9$ мл; $p < 0,001$) после 24-недельного лечения. *In vitro* дексаметазон оказывал меньшее ингибирующее действие на апоптоз нейтрофилов генотипа GG, что дополнительно подтверждает: наличие аллеля G может негативно влиять на чувствительность к глюкокортикоидам независимо от статуса курения. Таким образом, генотип GG генетического полиморфизма rs37973 может быть связан со снижением эффективности ИГКС у китайских пациентов с ХОБЛ [65].

Согласно Клиническим рекомендациям по ХОБЛ, в качестве дополнительной терапии у пациентов с тяжёлым течением ХОБЛ возможно применение теофиллинов. S. Xiong и L. Li (2018) среди 120 пациентов китайской популяции с бронхиальной астмой или ХОБЛ выявили

варианты гена *CYP1A2*, которые могут изменять активность фермента, напрямую влияя на метаболизм теофиллина. В исследовании, изучающем полиморфизмы гена *CYP1A2*, было обнаружено, что у пациентов с бронхиальной астмой и ХОБЛ, которые несли специфические аллели, наблюдалось значительное снижение клиренса теофиллина [66].

Активно изучаются возможности применения и генно-инженерной биологической терапии у пациентов с ХОБЛ [67]. В последние годы в патогенезе развития заболевания привлекает внимание Т2-воспаление, которое ассоциировано с бронхиальной астмой и выявляется у значительной части пациентов с ХОБЛ [68]. Эозинофилия обнаруживается также у пациентов с ХОБЛ и ассоциируется с более тяжёлым течением и повышенным риском обострений [68]. Однако в некоторых исследованиях различий в течении ХОБЛ не выявляется [67].

K.F. Rabe и соавт. (2024) проводили исследование эффектов итепекимба¹ при ХОБЛ. Тем не менее генетических ассоциаций, ответственных за ответ на лечение, обнаружено не было [69].

Результаты исследований показывают, что пациенты по-разному реагируют на лечение лекарствами. Поэтому важно учитывать не только психические и физические особенности каждого пациента, но и возможные генетические причины этих различий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Перспективы генетических исследований ХОБЛ многообещающие. Немаловажную роль играет применение полногеномных исследований в большой выборке пациентов, где учитываются только локусы, достоверно связанные с ХОБЛ. На сегодняшний день в этом направлении продолжают активные поиски.

Шкалы генетического риска, строящиеся на основе объединения эффектов нескольких ОНП, показали свою эффективность в прогнозировании риска и тяжести ХОБЛ. В дальнейшем данные шкалы могут иметь клиническое значение в предиктивной медицине и положить начало превентивному подходу к ХОБЛ. Совместно с этническими и половыми различиями генетических полиморфизмов они открывают перспективы для разработки персонализированных медицинских подходов к прогнозированию, профилактике и лечению ХОБЛ.

¹ ЛС не зарегистрировано в РФ

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Agusti A, Celli BR, Criner GJ, et al. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2023 Report: GOLD Executive Summary. *Eur Respir J*. 2023;61(4):2300239. doi: 10.1183/13993003.00239-2023 EDN: INNNID
2. Al Wachami N, Guennouni M, Iderdar Y, et al. Estimating the global prevalence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic re-

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Х.Р.Ф. — разработка концепции и методологии, научное руководство, написание рукописи — рецензирование и редактирование; С.Ф.И. — написание черновика рукописи, визуализация, разработка методологии; Е.Э.С. — написание черновика рукописи, визуализация, разработка методологии. Все авторы одобрили рукопись (версию для публикации), а также согласились нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой её части.

Этическая экспертиза. Неприменимо

Источники финансирования. Отсутствуют.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи

Оригинальность. При создании настоящей работы авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).

Доступ к данным. Редакционная политика в отношении совместного использования данных к настоящей работе не применима, новые данные не собирали и не создавали.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовались.

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали три внешних рецензента, член редакционной коллегии и научный редактор издания.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions: Kh.R.F.: conceptualization, methodology, supervision, writing—review & editing; S.F.I.: writing—original draft, visualization, methodology; E.E.S.: writing—original draft, visualization, methodology. All authors approved the version of the manuscript to be published and agree to be accountable for all aspects of the work, ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Ethics approval: Not applicable.

Funding sources: No funding.

Disclosure of interests: The authors have no relationships, activities, or interests for the last three years related to for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.

Statement of originality: No previously published material (text, images, or data) was used in this work.

Data availability statement: The editorial policy regarding data sharing does not apply to this work, as no new data was collected or created.

Generative AI: No generative artificial intelligence technologies were used to prepare this article.

Provenance and peer review: This paper was submitted unsolicited and reviewed following the standard procedure. The review process involved three external reviewers, a member of the editorial board, and the in-house scientific editor.

view and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2024;24(1):297. doi: 10.1186/s12889-024-17686-9 EDN: ZCCRJA

3. Avdeev SN, Leshchenko IV, Aisanov ZR. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD 2024). Clinical guidelines (short version). *Journal of Respiratory Medicine*. 2025;1(2):5–16. doi: 10.17116/respm202510215

4. Bhatt SP, Casaburi R, Agustí À, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: hiding in plain sight, a Statement from the COPD Foundation Medical and Scientific Advisory Committee. *Lancet Respir Med*. 2023;11(12):1041–1043. doi: 10.1016/s2213-2600(23)00436-8
5. Celli BR, Fabbri LM, Aaron SD, et al. An Updated Definition and Severity Classification of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations: The Rome Proposal. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;204(11):1251–1258. doi: 10.1164/rccm.202108-1819PP EDN: GPOTVG
6. Abdullaeva NM, Fesenko OV, Belousov AS, et al. Epidemiology and Pathogenesis of Pathology Associated with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Effective pharmacotherapy*. 2024;20(16):63–67. doi: 10.33978/2307-3586-2024-20-16-63-67 EDN: LSGWAI
7. Chen H, Luo X, Du Y, et al. Association between chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease in adults aged 40 years and above: data from NHANES 2013–2018. *BMC pulmonary medicine*. 2023; 23(1):318. doi: 10.1186/s12890-023-02606-1 EDN: MZRCIY
8. Voulgaris A, Archontogeorgis K, Steiropoulos P, Papanas N. Cardiovascular Disease in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Obstructive Sleep Apnoea Syndrome and Overlap Syndrome. *Current vascular pharmacology*. 2021;19(3):285–300. doi: 10.2174/157016118666200318103553 EDN: JBZGZI
9. Rogliani P, Ritondo BL, Laitano R, et al. Advances in understanding of mechanisms related to increased cardiovascular risk in COPD. *Exp Rev Respir Med*. 2021;15(1):59–70. doi: 10.1080/17476348.2021.1840982 EDN: KXGKVF
10. Balbirsingh V, Mohammed AS, Turner AM, Newnham M. Cardiovascular disease in chronic obstructive pulmonary disease: a narrative review. *Thorax*. 2022;thoraxjnl-2021-218333. doi: 10.1136/thoraxjnl-2021-218333 EDN: UFARUB
11. Papaporfiriou A, Bartzikas K, Gompelmann D, et al. Cardiovascular Diseases in COPD: From Diagnosis and Prevalence to Therapy. *Life*. 2023;13(6):1299. doi: 10.3390/life13061299 EDN: OSSIDA
12. Martínez-García MÁ, Faner R, Osculio G, et al. Chronic bronchial infection and incident cardiovascular events in chronic obstructive pulmonary disease patients: A long-term observational study. *Respirology*. 2021;26(8):776–785. doi: 10.1111/resp.14086 EDN: CYVWUL
13. Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, Manfreda J; Lung Health Study Research Group. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(3):333–339. doi: 10.1164/rccm.2110093
14. Zhou JJ, Cho MH, Castaldi PJ, et al. Heritability of chronic obstructive pulmonary disease and related phenotypes in smokers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(8):941–947. doi: 10.1164/rccm.201302-02630C
15. Silverman EK. Genetics of COPD. *Annual review of physiology*. 2020;82:413–431. doi: 10.1146/annurev-physiol-021317-121224 EDN: XGTMZD
16. Cho MH, Hobbs BD, Silverman EK. Genetics of chronic obstructive pulmonary disease: understanding the pathobiology and heterogeneity of a complex disorder. *Lancet Respir Med*. 2022;10(5):485–496. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00510-5 EDN: YCQOON
17. Dasí F. Alpha-1 antitrypsin deficiency. *Medicina clinica*. 2024;162(7):336–342. doi: 10.1016/j.medcli.2023.10.014 EDN: KQXTKH
18. Larshina EA, Milovanova NV, Kamenets EA. Alpha-1-antitrypsin deficiency: diagnosis and treatment (literature review). *Medical genetics*. 2021;20(1):12–24. doi: 10.25557/2073-7998.2021.01.12-24 EDN: UIUUUF
19. Pillai SG, Ge D, Zhu G, et al. A genome-wide association study in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): identification of two major susceptibility loci. *PLoS Genetics*. 2009;5(3):e1000421. doi: 10.1371/journal.pgen.1000421 EDN: MNEZBJ
20. Sakornsakolpat P, Prokopenko D, Lamontagne M, et al. Genetic landscape of chronic obstructive pulmonary disease identifies heterogeneous cell-type and phenotype associations. *Nat Gen*. 2019;51(3):494–505. doi: 10.1038/s41588-018-0342-2 EDN: WQQNQY
21. Hobbs BD, de Jong K, Lamontagne M, et al. Genetic loci associated with chronic obstructive pulmonary disease overlap with loci for lung function and pulmonary fibrosis. *Nat Gen*. 2017;49(3):426–432. doi: 10.1038/ng.3752 EDN: YXPCKP
22. Hobbs BD, Parker MM, Chen H, et al. Exome Array Analysis Identifies a Common Variant in IL27 Associated with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194(1):48–57. doi: 10.1164/rccm.201510-20530C EDN: XTSQQH
23. Chen G, Jin Y, Chu C, et al. A cross-tissue transcriptome-wide association study reveals GRK4 as a novel susceptibility gene for COPD. *Sci Rep*. 2024;14(1):28438. doi: 10.1038/s41598-024-80122-w EDN: QALGSM
24. Wang M, Zhang Y, Xu M, et al. Roles of TRPA1 and TRPV1 in cigarette smoke -induced airway epithelial cell injury model. *Free Radic Biol Med*. 2019;134:229–238. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.01.004 EDN: RTSZTE
25. Kuvaeva EE, Mertsalov IB, Simonova OB. Transient receptor potential (TRP) family of channel proteins. *Russian Journal of Developmental Biology*. 2022;53(5):309–320. doi: 10.31857/S0475145022050044 EDN: XFJJUC
26. Kim W, Prokopenko D, Sakornsakolpat P, et al. Genome-Wide Gene-by-Smoking Interaction Study of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Epidemiol*. 2021;190(5):875–885. doi: 10.1093/aje/kwaa227 EDN: NNPEEQ
27. Hopkins RJ, Duan F, Gamble GD, et al. Chr15q25 genetic variant (rs16969968) independently confers risk of lung cancer, COPD and smoking intensity in a prospective study of high-risk smokers. *Thorax*. 2021; 76(3):272–280. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-214839 EDN: MDMMOF
28. Lee YJ, Choi S, Kwon SY, et al. A Genome-Wide Association Study in Early COPD: Identification of One Major Susceptibility Loci. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020;15:2967–2975. doi: 10.2147/COPD.S269263
29. Cho MH, Hobbs BD, Silverman EK. Genetics of chronic obstructive pulmonary disease: understanding the pathobiology and heterogeneity of a complex disorder. *Lancet Respir Med*. 2022;10(5):485–496. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00510-5 EDN: YCQOON
30. Zhang J, Hobbs BD, Silverman EK, et al. Polygenic Risk Score Added to Conventional Case Finding to Identify Undiagnosed Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *JAMA*. 2025;333(9):784–792. doi: 10.1001/jama.2024.24212 EDN: ZUELIQ
31. Zhang J, Xu H, Qiao D, et al. A polygenic risk score and age of diagnosis of COPD. *Eur Respir J*. 2022;60(3):2101954. doi: 10.1183/13993003.01954-2021 EDN: PIQEUW
32. Li N, Li X, Liu M, et al. Sex differences in comorbidities and mortality risk among patients with chronic obstructive pulmonary disease: a study based on NHANES data. *BMC Pulmon Med*. 2023;23(1):481. doi: 10.1186/s12890-023-02771-3 EDN: UJXYCZ
33. Joo J, Himes B. Gene-Based Analysis Reveals Sex-Specific Genetic Risk Factors of COPD. AMIA Annual Symposium proceedings. *AMIA Annu Symp Proc*. 2022;2021:601–610. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8861659/>
34. Hardin M, Cho MH, Sharma S, et al. Sex-Based Genetic Association Study Identifies CELSR1 as a Possible Chronic Obstructive Pulmonary Disease Risk Locus among Women. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2017;56(3):332–341. doi: 10.1165/rcmb.2016-01720C EDN: YXPBTR
35. Xu L, Bian W, Gu XH, Shen C. Genetic polymorphism in matrix metalloproteinase-9 and transforming growth factor-β1 and susceptibility to combined pulmonary fibrosis and emphysema in a Chinese population. *Kaohsiung J Med Sci*. 2017;33(3):124–129. doi: 10.1016/j.kjms.2016.12.004
36. 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 Gen*. 2017;49(3):416–425. doi: 10.1038/ng.3787 EDN: YXQWLD
37. Vegas-Sánchez-Ferrero G, José Estépar RS. Statistical Framework for the Definition of Emphysema in CT Scans: Beyond Density Mask. *Med Image Comput Comput Assist Interv*. 2018;11071:821–829. doi: 10.1007/978-3-030-00934-2_91
38. 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. doi: 10.1164/rccm.201306-10610C EDN: SRIKUL
39. Cho MH, Castaldi PJ, Hersh CP, et al. A Genome-Wide Association Study of Emphysema and Airway Quantitative Imaging Phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(5):559–569. doi: 10.1164/rccm.201501-01480C

40. Zhu Z, Wang X, Li X, et al. Genetic overlap of chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease-related traits: a large-scale genome-wide cross-trait analysis. *Respir Res.* 2019;20(1):64. doi: 10.1186/s12931-019-1036-8 EDN: QTQKVO
41. Axson EL, Bottle A, Cowie MR, Quint JK. Relationship between heart failure and the risk of acute exacerbation of COPD. *Thorax.* 2021;76(8):807–814. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-216390 EDN: XLCFEC
42. Güder G, Rutten FH. Comorbidity of heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: more than coincidence. *Curr Heart Fail Rep.* 2014;11(3):337–346. doi: 10.1007/s11897-014-0212-x EDN: QQQNRH
43. Jiang R, Sun C, Yang Y, et al. Causal relationship between chronic obstructive pulmonary disease and heart failure: A Mendelian randomization study. *Heart Lung.* 2024;67:12–18. doi: 10.1016/j.hrtlng.2024.04.007 EDN: YRXATG
44. Uffelmann E, Huang QQ, Munung NS, et al. Genome-wide association studies. *Nature reviews methods primers.* 2021;1:1–21. doi: 10.1038/s43586-021-00056-9
45. Kim S, Oesterreich S, Kim S, et al. Integrative clustering of multi-level omics data for disease subtype discovery using sequential double regularization. *Biostatistics.* 2017;18(1):165–179. doi: 10.1093/biostatistics/kxw039
46. Barnes PJ. Oxidative stress-based therapeutics in COPD. *Redox biology.* 2020;33:101544. doi: 10.1016/j.redox.2020.101544 EDN: LYMAMX
47. Morrow JD, Qiu W, Chhabra D, et al. Identifying a gene expression signature of frequent COPD exacerbations in peripheral blood using network methods. *BMC Med Genomics.* 2015;8:1. doi: 10.1186/s12920-014-0072-y EDN: ZYNEQB
48. Aggarwal T, Wadhwa R, Thapliyal N, et al. Oxidative, inflammatory, genetic, and epigenetic biomarkers associated with chronic obstructive pulmonary disorder. *J Cell Physiol.* 2019;234(3):2067–2082. doi: 10.1002/jcp.27181
49. Wang R, Xu J, Liu H, Zhao Z. Peripheral leukocyte microRNAs as novel biomarkers for COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;12:1101–1112. doi: 10.2147/COPD.S130416
50. Zhang Z, Wang J, Li Y, et al. Proteomics and metabolomics profiling reveal panels of circulating diagnostic biomarkers and molecular subtypes in stable COPD. *Respir Res.* 2023;24(1):73. doi: 10.1186/s12931-023-02349-x EDN: DTAEKJ
51. Dickson RP, Martinez FJ, Huffnagle GB. The role of the microbiome in exacerbations of chronic lung diseases. *Lancet.* 2014;384(9944):691–702. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61136-3
52. Budden KF, Shukla SD, Rehman SF, et al. Functional effects of the microbiota in chronic respiratory disease. *The Lancet. Respir Med.* 2019;7(10):907–920. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30510-1 EDN: YULISS
53. Wang Z, Yang Y, Yan Z, et al. Multi-omic meta-analysis identifies functional signatures of airway microbiome in chronic obstructive pulmonary disease. *ISME J.* 2020;14(11):2748–2765. doi: 10.1016/j.isme.2020.10.007 EDN: PGUJKC
54. Hardin M, Cho MH, McDonald ML, et al. A genome-wide analysis of the response to inhaled β_2 -agonists in chronic obstructive pulmonary disease. *The Pharmacogenomics Journal.* 2016;16(4):326–335. doi: 10.1038/tj.2015.65
55. Matera MG, Rogliani P, Novelli G, Cazzola M. The impact of genomic variants on patient response to inhaled bronchodilators: a comprehensive update. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2023;19(5):285–295. doi: 10.1080/17425255.2023.2221848 EDN: UXJPBO
56. Celli BR, Christenson S, Rabe KF, et al. Current Smoker: A Clinical COPD Phenotype Affecting Disease Progression and Response to Therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2025;211(5):729–736. doi: 10.1164/rccm.202407-1379CI
57. Taylor DR, Drazen JM, Herbison GP, et al. Asthma exacerbations during long term beta agonist use: influence of beta (2) adrenoceptor polymorphism. *Thorax.* 2000;55(9):762–767. doi: 10.1136/thorax.55.9.762
58. Lima WJ. Do genetic polymorphisms alter patient response to inhaled bronchodilators? *Exp Opin Drug Metabol Toxicol.* 2014;10(9):1231–1240. doi: 10.1517/17425255.2014.939956
59. Mustafina MKh, Tsvetkova OA. Pharmacogenetic effect of ADRB2 gene polymorphism on therapeutic response in chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonologiya.* 2013;(3):21–24. doi: 10.18093/0869-0189-2013-03-21-24 EDN: RBJUHP
60. Kim WJ, Hersh CP, DeMeo DL, et al. Genetic association analysis of COPD candidate genes with bronchodilator responsiveness. *Respirat Med.* 2009;103(4):552–557. doi: 10.1016/j.rmed.2008.10.025
61. Kehinde O, Ramsey LB, Gaedigk A, Oni-Orisan A. Advancing CYP2D6 Pharmacogenetics through a Pharmacoequity Lens. *Clin Pharmacol Therap.* 2023;114(1):69–76. doi: 10.1002/cpt.2890 EDN: EARWIK
62. Obeidat M, Faiz A, Li X, et al. The pharmacogenomics of inhaled corticosteroids and lung function decline in COPD. *Eur Respirat J.* 2019;54(6):1900521. doi: 10.1183/13993003.00521-2019
63. Russo P, Tomino C, Santoro A, et al. FKBP5 rs4713916: A Potential Genetic Predictor of Interindividual Different Response to Inhaled Corticosteroids in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in a Real-Life Setting. *Int J Mol Sci.* 2019;20(8):2024. doi: 10.3390/ijms20082024
64. Marcolongo F, Scarlata S, Tomino C, et al. Psycho-cognitive assessment and quality of life in older adults with chronic obstructive pulmonary disease-carrying the rs4713916 gene polymorphism (G/A) of gene FKBP5 and response to pulmonary rehabilitation: a proof of concept study. *Psychiatr genet.* 2022;32(3):116–124. doi: 10.1097/YPG.0000000000000308 EDN: JVANWC
65. Lei Y, Gao Y, Chen J, et al. GLCCI1 rs37973: a potential genetic predictor of therapeutic response to inhaled corticosteroids in Chinese chronic obstructive pulmonary disease patients. *Sci Rep.* 2017;7:42552. doi: 10.1038/srep42552 EDN: YXHFPZ
66. Xiong S, Li L. The effect of CYP1A2 gene polymorphism on the metabolism of theophylline. *Exp Ther Med.* 2018;15(1):109–114. doi: 10.3892/etm.2017.5396 EDN: YKLWQJ
67. Trushenko NV, Lavginova BB, Belkina OS, Avdeev SN. Targeted therapy as a new perspective in the treatment of COPD. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(20):10–16. doi: 10.21518/ms2024-519 EDN: EKLCZI
68. Singh D, Higham A, Beech A. The relevance of eosinophils in chronic obstructive pulmonary disease: inflammation, microbiome and clinical outcomes. *J Leukoc Biol.* 2024;116(5):927–946. doi: 10.1093/jleuko/qiae153 EDN: DYQDDW
69. Rabe KF, Martinez FJ, Bhatt SP, et al. AERIFY-1/2: two phase 3, randomised, controlled trials of itepekimab in former smokers with moderate-to-severe COPD. *ERJ Open Research.* 2024;10(5):00718–2023. doi: 10.1183/23120541.00718-2023

ОБ АВТОРАХ

*** Саттарова Фирюза Ильдаровна**, ассистент, каф. внутренних болезней;
адрес: Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, д. 49;
ORCID: 0009-0002-1157-0984;
eLibrary SPIN: 8579-1605;
e-mail: fifuza@mail.ru

Хамитов Рустэм Фидагиевич, д-р мед. наук, профессор, заведующий, каф. внутренних болезней;
ORCID: 0000-0001-8821-0421;
eLibrary SPIN: 5362-0356;
e-mail: rhamitov@mail.ru

Егорова Эмилия Сергеевна, младший научный сотрудник; лаб. генетики старения и долголетия Центральной научно-исследовательской лаборатории;
ORCID: 0000-0002-6210-4660;
eLibrary SPIN: 8706-8630;
e-mail: jastspring@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS INFO

*** Firyuza I. Sattarova**, Assistant Lecturer, Depart. of Internal Diseases;
address: 49 Butlerov st, Kazan, Russia, 420012;
ORCID: 0009-0002-1157-0984;
eLibrary SPIN: 8579-1605;
e-mail: fifuza@mail.ru

Rustem F. Khamitov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head, Depart. of Internal Diseases;
ORCID: 0000-0001-8821-0421;
eLibrary SPIN: 5362-0356;
e-mail: rhamitov@mail.ru

Emiliya S. Egorova, Junior Research Associate, Lab. of Genetics of Aging and Longevity, Central Research Laboratory;
ORCID: 0000-0002-6210-4660;
eLibrary SPIN: 8706-8630;
e-mail: jastspring@yandex.ru