

Н. Г. Горovenko, Г. Я. Ступницька, С. В. Подольська

МОЖЛИВІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ ПОЛІМОРФНИХ ВАРІАНТІВ ГЕНІВ *ADRB2*, *NR3C1*, *MDR1* ДЛЯ ПЕРСОНІФІКОВАНОГО ПРИЗНАЧЕННЯ КОМБІНОВАНОЇ ТЕРАПІЇ ІНГАЛЯЦІЙНИМИ КОРТИКОСТЕРОЇДАМИ ТА β_2 -АГОНІСТАМИ ПРОЛОНГОВАНОЇ ДІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ

Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України
Буковинський державний медичний університет
Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика

ВОЗМОЖНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ *ADRB2*, *NR3C1*, *MDR1* ДЛЯ ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОГО НАЗНАЧЕНИЯ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ИНГАЛЯЦИОННЫМИ КОРТИКОСТЕРОИДАМИ И β_2 -АГОНИСТАМИ ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИХ

Н. Г. Горovenko, А. Я. Ступницкая, С. В. Подольская

Резюме

Целью работы было исследование возможности использования полиморфных вариантов генов *ADRB2* (A46G и C79G), *NR3C1* (C646G), *MDR1* (C3435T) для прогнозирования эффективности терапии ингаляционными кортикостероидами в сочетании с пролонгированными β_2 -агонистами у пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ).

Материал и методы. Было обследовано 60 пациентов с ХОЗЛ, базисная терапия которых включала ингаляционные кортикостероиды в комбинации с пролонгированными β_2 -агонистами (ИКС и БАТД). Для оценки состояния больных использовали динамику теста контроля ХОЗЛ — CAT и индекса BODE.

Результаты. В группе пациентов, которые не отмечали улучшения состояния при лечении по схеме ИКС и БАТД по шкале CAT, выявлена высокая частота генотипа GG (100%), что достоверно отличалось [$\chi^2 = 7,05$; $p = 0,0079$] от группы пациентов с положительной динамикой САД, в которой генотип GG вообще не встречался. У больных с отрицательной и нулевой динамикой индекса BODE генотип GG был обнаружен в 72,73 % случаев, в противоположность 6,12 % у больных с положительной динамикой индекса BODE, разница достоверна [$\chi^2 = 22,35$, $p = 0,00001$, OR = 40,89 (95 % CI: 6,98-239,49)]. При анализе сочетаний генотипов было обнаружено, что ассоциация генотипа GG по гену *ADRB2* (C79G) и генотипа TT по гену *MDR1* (C3435T) у пациентов достоверно чаще [$\chi^2 = 21,16$; $p = 0,00001$] встречалась у пациентов с отрицательной динамикой индекса BODE.

Выводы. Позитивная динамика изменений состояния больных при применении комбинированной терапии ИКС и БАТД у больных ХОЗЛ с генотипами CC и CG по гену *ADRB2* (C79G) и повышенная частота отрицательной динамики при лечении у больных с генотипом GG по гену *ADRB2* (C79G) свидетельствует о том, что генетическое тестирование полиморфного маркера (C79G) по гену *ADRB2* можно рекомендовать как дополнительный прогностический маркер эффективности терапии ИКС и БАТД при ХОЗЛ.

Ключевые слова: хроническое обструктивное заболевание легких, *ADRB2* (A46G и C79G), *NR3C1* (C646G), *MDR1* (C3435T), персоналифицированная терапия, ингаляционные кортикостероиды и пролонгированные β_2 -агонисты.

Укр. пульмонолог. журнал. 2014, № 4, С. 5–8.

Горovenko Наталя Григорівна

ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини
Національної академії медичних наук України»

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика
Член-кореспондент НАМН України, професор
9, Дорогожицька, м. Київ, 04112, Україна
Tel.: 380 44 205-48-13, medgen2010@ukr.net

USE OF POLYMORPHIC VARIANTS OF *ADRB2*, *NR3C1*, *MDR1* GENES FOR PERSONALISED ADMINISTRATION OF COMBINED THERAPY WITH INHALED CORTICOSTEROIDS AND LONG-ACTING β_2 -AGONISTS IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

N. G. Gorovenko, G. Y. Stupnytska, S. V. Podolskaya

Abstract

The aim was to study the feasibility of use of polymorphic variants of *ADRB2* (A46G and C79G), *NR3C1* (C646G), *MDR1* (C3435T) genes for predicting the effectiveness of therapy with inhaled corticosteroids/long-acting β_2 -agonists in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Methods. We examined 60 patients with COPD, whose maintenance therapy consisted of inhaled corticosteroids/long-acting β_2 -agonists (ICS/LABA). CAT (COPD Assessment Test) and BODE index were used for evaluation of patients' condition.

Results. In ICS/LABA patients with no improvement in terms of CAT score high frequency of genotype GG (100%) was observed. A significantly [$\chi^2 = 7,05$; $p = 0,0079$] different trend was registered in group of patients with improvement, in which the genotype GG was never met. In patients with no improvement according to BODE index GG genotype was found in 72,73 % of cases, as opposed to 6,12 % in patients with improvement. The difference was statistically significant [$\chi^2 = 22,35$, $p = 0,00001$, OR = 40,89 (95% CI: 6,98-239,49)]. In genotypes combinations analysis it was found that the association of genotype GG for *ADRB2* (C79G) gene and TT genotype for *MDR1* (C3435T) gene was significantly [$\chi^2 = 21,16$; $p = 0,00001$] more common in patients with a decreased BODE index.

Conclusion. The improvement on ICS/LABA therapy in COPD patients with genotypes CC and CG for gene *ADRB2* (C79G) and higher rate of treatment failure in patients with genotype GG for *ADRB2* (C79G) gene validated the use of polymorphic marker (C79G) for *ADRB2* gene as an additional prognostic marker of ICS/LABA treatment efficacy.

Key words: personalized therapy, inhaled corticosteroid/long-acting beta agonist, chronic obstructive pulmonary disease, *ADRB2* (A46G and C79G), *NR3C1* (C646G), *MDR1* (C3435T).

Ukr. Pulmonol. J. 2014; 4:5–8.

Natalia G. Gorovenko

SO «Institute of genetic and regenerative medicine NAMS of Ukraine»
National medical academy for advanced training named after P.L. Shupik
Corresponding member of NAMS of Ukraine, professor
9, Dorogozhitska str., 04112, Kyiv, Ukraine
Tel.: 380 44 205-48-13, medgen2010@ukr.net

Протягом останніх років досягнуто значного прогресу в діагностиці та лікуванні хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) — складного, гетерогенного захворювання, яке і в Україні, і в світі залишається важливою

медико-соціальною проблемою і належить до патологічних станів зі зростаючою поширеністю та суттєвим погіршенням якості життя пацієнта. Підхід до терапії ХОЗЛ, оснований на оцінці ступеню тяжкості обмеження швидкості повітряного потоку, змінюється на більш індивідуальний підхід, що враховує клінічні особливості пацієнта.

Багатокомпонентне лікування ХОЗЛ, яке необхідно обирати для кожного окремого пацієнта, спонукає до пошуків нових маркерів, які допоможуть підвищити ефективність терапії. В останні роки все більше уваги приділяється персоналізованій терапії ХОЗЛ, яка базується як на виділенні фенотипів захворювання, так і на застосуванні генетичних і фармакогенетичних маркерів [1–6], проте питання індивідуалізації лікування на основі комплексного використання клінічних даних, результатів інструментального, лабораторного обстеження, а також генетичного тестування висвітлені недостатньо та потребують подальших досліджень.

Матеріали та методи дослідження

В дослідження були включені 60 пацієнтів з ХОЗЛ віком від 40 до 87 років, (середній вік — $(61,62 \pm 1,32)$ роки). Тривалість захворювання від 2 до 28 років, середня тривалість — $(10,10 \pm 0,64)$ роки. Чоловіків було 52, жінок — 8. Курили 45 пацієнтів, ніколи не курили — 15, стаж куріння серед курців — $(34,26 \pm 3,11)$ пачко-років. Діагноз, стадія захворювання встановлювалися згідно з рекомендаціями GOLD 2011 року, наказом МОЗ України від 27.06.2013 № 555 та змінами до наказу від 16.04.2014 № 270. Тривалість спостереження — 12 місяців. Критерії включення у дослідження: пацієнти з ХОЗЛ із співвідношенням ОФВ₁/ФЖЕЛ < 0,7; II та III ступенем бронхіальної обструкції згідно із спірометричною класифікацією GOLD, 2010; належність до В, С, D групи за класифікацією GOLD, 2011; базисна терапія — інгаляційні кортикостероїди в комбінації з пролонгованими β_2 -агоністами (ІКС та БАТД), що призначалась відповідно до регламентуючих документів. Критерії виключення: IV ступінь бронхіальної обструкції; потреба тривалої оксигенотерапії; наявність супутньої патології або в стадії загострення, або з ускладненнями, інші схеми лікування. Спірометрію проводили усім обстежуваним за допомогою комп'ютерного спірографа "BTL-Spiro Pro" (Великобританія). Бронходилатаційний тест проводили з β_2 -агоністами короткої дії (салбутамол у дозі 400 мкг) [7]. Задишку оцінювали за модифікованою шкалою міжнародної дослідницької ради (МДР) [8]. Толерантність хворих до фізичного навантаження оцінювали за тестом із 6-хвилинною ходьбою згідно із рекомендаціями Американського респіраторного товариства [9]. Для оцінки стану хворих використовували тест контролю ХОЗЛ — CAT (COPD Assessment Test) [10] та індекс BODE [11].

Для молекулярно-генетичних досліджень геному ДНК виділяли з периферійної крові. Генотипування за поліморфними варіантами А46G (rs1042713) та С79G (rs1072714) гена *ADRB2* проводили за протоколом Martinez F.D. et al [12], поліморфного варіанту С646G (rs41423247) гена *NR3C1* за протоколом Fleury I. et al [13], поліморфного варіанту С3435Т гена *MDR1* за протоколом Turgut S. et al. [14]. Для оцінки розподілу генотипів і алелів між групами використовували двосторонній тест Пірсона χ^2 -квадрат (χ^2). Розрахунки проводились з використанням програми Statistica, версія 10.0. Ген-генну взаємодію оцінювали за допомогою програми мультифакторної просторової редукції (MDR, v.2.0 бета 7.0). Статистична значимість була визначена з використанням 1000-кратного тесту перестановки (MDR, v.1.0 Beta 2).

Результати та їх обговорення

Ефективність призначеного лікування оцінювали по ряду параметрів, головними з яких були динаміка CAT та індексу BODE, розраховані як різниця балів до початку лікування і через 12 місяців після застосування схеми ІКС та БАТД. В попередньому нашому дослідженні [15] було визначено частоти генотипів за наступними поліморфними варіантами: А46G гена *ADRB2* (rs1042713), які склали 10,00 % (AA), 45 % (AG), 45 % (GG) відповідно; С79G гена *ADRB2* (rs1072714), які склали 28,33 % (CC), 53,34 % (CG), 18,33 % (GG) відповідно; С646G гена *NR3C1* (rs41423247), які склали 16,67 % (CC), 48,33 % (CG), 35,00 % (GG) відповідно; С3435Т гена *MDR1*, які склали 31,67 % (CC), 45,00 % (CT), 23,33 % (TT).

Базову комбіновану терапію ІКС та БАТД хворі на ХОЗЛ групи В отримували у зв'язку зі збереженням симптомів хвороби та частоти загострення, незважаючи на прийом короткодійних бета-2-агоністів або при ОФВ₁ < 60 % від належного значення; хворі групи С та D — згідно з наказом МОЗ України № 555 від 27.06.2013 та № 270 від 16.04.2014.

Позитивну динаміку CAT відзначали 24 пацієнти (40,00 %), погіршення стану — 5 осіб (8,33 %), відсутність змін — 31 пацієнт (51,67 %).

Аналіз можливих асоціацій динаміки CAT з генотипами пацієнтів за дослідженими нами генетичними маркерами виявив найбільшу вірогідну відмінність між результатами лікування у носіїв різних генотипів за геном *ADRB2* (С79G). В групі пацієнтів, що не відмічали покращання стану за шкалою CAT, виявлено високу частоту генотипу GG (100 %), що вірогідно відрізнялась [$\chi^2=7,05$; $p=0,0079$] від такої у груп пацієнтів з позитивною динамікою CAT, у яких генотип GG взагалі не зустрічався (рис. 1).

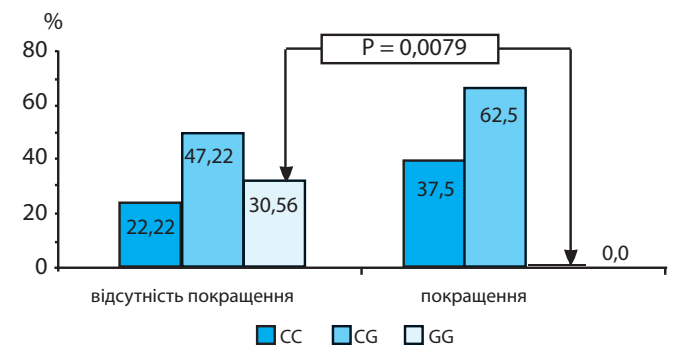


Рис. 1. Динаміка CAT при лікуванні пацієнтів з ХОЗЛ в залежності від поліморфного варіанту С79G гена *ADRB2*.

Частота алеля G у хворих з відсутністю покращання за шкалою CAT склала 0,54; алеля С — 0,46; у хворих з покращанням за шкалою CAT — 0,31 та 0,69 відповідно, різниця вірогідна [$\chi^2=5,22$, $p=0,0233$, OR=2,640 (95 % CI: 1,21–5,60)], алель G за геном *ADRB2* (С79G) асоційована з відсутністю покращання за шкалою CAT, тобто підвищує ризик недосагнення очікуваного ефекту в 2,6 рази, тоді як наявність алеля С асоційована з ефективністю зазначеної терапії [OR=0,38 (95 % CI: 0,18–0,83)].

При аналізі динаміки індексу BODE також було виявлено асоціацію з генотипом за геном *ADRB2* (С79G). Було виявлено високовірогідну різницю в показниках стану

хворих до і після лікування в залежності від генотипу за геном *ADRB2* у пацієнтів з ХОЗЛ (рис. 2).

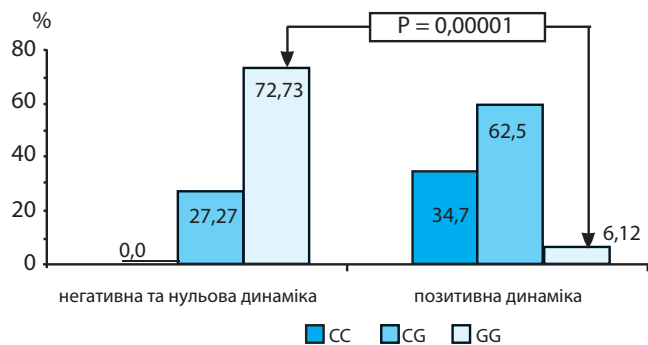


Рис. 2. Динаміка індексу BODE при лікуванні пацієнтів з ХОЗЛ в залежності від поліморфного варіанту C79G гена *ADRB2*.

У хворих з негативною та нульовою динамікою індексу BODE генотип GG був виявлений в 72,73 % випадків на противагу 6,12 % у хворих з позитивною динамікою індексу BODE, різниця вірогідна [$\chi^2=22,35$, $p=0,00001$, $OR=40,89$ (95 % CI: 6,98–239,49)]. Частота алеля G у хворих з негативною та нульовою динамікою індексу BODE склала 0,86; алеля C — 0,14; у хворих з позитивною динамікою індексу BODE — 0,36 та 0,64 відповідно, різниця вірогідна [$\chi^2=16,63$, $p=0,00001$, $OR=11,40$ (95 % CI: 3,15–41,24)]. Таким чином, наявність генотипу GG за геном *ADRB2* (C79G) підвищує ризик недосягнення очікуваного ефекту при застосуванні комбінованої терапії ІКС та БАТД в 41 раз, тоді як генотип CC та алель C за цим же геном асоційована з ефективністю зазначеної терапії [$OR=0,09$ (95 % CI: 0,02–0,032)].

В останні роки обговорюються особливості перебігу ХОЗЛ у хворих з надмірною масою тіла та ожирінням [16–18], показано вплив надмірної маси тіла та ожиріння на швидкість зниження функції легень у хворих з ХОБЛ [19]. Нами була проаналізована залежність ефективності лікування хворих з різними генотипами від індексу маси тіла. За індексом маси тіла (ІМТ) на основі міжнародної класифікації [20] пацієнти були поділені на групи: I — нормальна маса тіла (ІМТ=18,50–24,99); II — надмірна маса тіла (ІМТ=25,00–29,99); III — ожиріння (ІМТ $\geq 30,00$). Згідно цьому поділу ми проаналізували динаміку показників САТ та індексу BODE. За динамікою САТ вірогідної різниці між частотами генотипів в групах I, II, III виявлено не було. При аналізі змін індексу BODE у пацієнтів з нормальною масою тіла (ІМТ=18,50–24,99) при застосуванні схеми ІКС та БАТД негативну динаміку індексу BODE було виявлено у 3 з 16 пацієнтів, і всі вони мали генотип GG за геном *ADRB2* (C79G), в той час як у пацієнтів з цієї ж групи і позитивною динамікою індексу BODE генотип GG за геном *ADRB2* (C79G) не був виявлений [$\chi^2=10,11$; $p=0,0015$].

У хворих з надмірною масою тіла (ІМТ=25,00–29,99) було виявлено вірогідну асоціацію генотипу GG за іншим поліморфним варіантом гена - *ADRB2* (A46G) з негативною динамікою індексу BODE при порівнянні з пацієнтами цієї ж групи і позитивною динамікою індексу BODE [$\chi^2=7,81$; $p=0,0052$]. У хворих з ожирінням (ІМТ $\geq 30,00$) для жодного з досліджених поліморфних генетичних маркерів вірогідної різниці в показниках індексу BODE до і після лікування виявлено не було.

Для визначення внеску кожного окремого з досліджених генетичних маркерів у зміни стану хворих з ХОЗЛ за показниками САТ та індексу BODE при лікуванні ІКС та БАТД були створені моделі ген-генної взаємодії, які також високо вірогідно ($p<0,001$) продемонстрували найбільшу значимість поліморфного варіанта C79G гена *ADRB2*, що детально описано в нашій попередній роботі [15]:

При аналізі поєднань генотипів було виявлено, що асоціація генотипу GG за геном *ADRB2* (C79G) та генотипу TT за геном *MDR1* (C3435T) у пацієнтів достовірно [$\chi^2=21,16$; $p=0,00001$] частіше зустрічалась у пацієнтів з негативною динамікою індексу BODE.

Слід зазначити, що при співставленні об'єктивної (динаміка індексу BODE) і суб'єктивної (динаміка САТ) оцінки стану у одного і того ж пацієнта результати часто не співпадали. Тільки близько половини пацієнтів з позитивною динамікою індексу BODE відмічали покращення стану за шкалою САТ (24 з 49), ще 24 не помітили різниці, 1 відмітив погіршення стану (табл.). Натомість 2 особи з групи з негативною динамікою за індексом BODE не відмітили погіршення стану за шкалою САТ, що говорить про суб'єктивність індивідуального сприйняття тяжкості свого стану у різних хворих.

Таблиця

Динаміка показників САТ та індексу BODE у пацієнтів з ХОЗЛ до і після лікування

		Динаміка індексу BODE		
		позитивна	нульова	негативна
Динаміка САТ	покращення	24	–	–
	без змін	24	5	2
	погіршення	1	1	3

Результати дослідження свідчать, що у осіб з генотипами CC та CG за геном *ADRB2* (C79G) при застосуванні комбінованої терапії ІКС та БАТД вірогідно виявляється позитивна динаміка змін стану хворих, а генотип GG за цим же геном асоційований з негативною динамікою при тій же схемі лікування. Однак, генетична компонента є важливою, але не вирішальною складовою при визначенні ефективності лікування хронічного обструктивного захворювання легень певними групами лікарських засобів. ХОЗЛ є мультифакторним захворюванням, на перебіг та можливість досягнення ефекту лікування якого впливають і генетичні, і середовищні фактори, особливості способу життя. Аналіз особливостей виникнення та перебігу захворювання є невід'ємною складовою визначення ризику неефективного застосування схеми фармакотерапії. Так, серед обстежених нами пацієнтів з ХОЗЛ всього було виявлено 11 осіб з генотипом GG за геном *ADRB2* (C79G), з них у 8 (72,73 %) відмічалась негативна динаміка стану хворих при застосуванні комбінованої терапії ІКС та БАТД, проте 3 особи з таким же генотипом відмічали відсутність динаміки за тестом САТ та продемонстрували позитивну динаміку індексу BODE. При аналізі клінічних та анамнестичних даних було з'ясовано, що хворі, які дали позитивну відповідь на лікування, мали до початку лікування більш легкий (1 та 2) ступінь порушення функції дихання за класифікацією GOLD, мали коротший термін захворювання, двоє хворих з трьох не курили, а один мав короткий стаж куріння (10 пачко-років) та за індексом BODE і шкалою САТ

набрали меншу кількість балів. Відомо багато досліджень, присвячених застосуванню фармакогенетичних маркерів для прогнозу ефективності лікування [21–24], але результати таких досліджень не дають однозначної відповіді на питання ефективності терапії певними групами лікарських засобів. Результати нашого дослідження свідчать про необхідність враховувати увесь комплекс клінічних та анамнестичних даних та молекулярно-генетичного тестування при прогнозі ефективності лікування певними групами лікарських засобів.

Висновки

Таким чином, аналіз динаміки змін стану хворих на ХОЗЛ згідно тесту контролю ХОЗЛ (CAT) та індексу BODE при застосуванні комбінованої терапії ІКС та БАТД при

визначенні частоти кожного окремого поліморфного маркеру в групах з позитивною та негативною динамікою дозволив виявити найбільш значущий маркер — *ADRB2* (C79G). Позитивна динаміка змін стану хворих при застосуванні комбінованої терапії ІКС та БАТД у осіб з генотипами CC та CG за геном *ADRB2* (C79G) та підвищена частота негативної динаміки при лікуванні у хворих з генотипом GG за геном *ADRB2* (C79G) свідчать про те, що поліморфний генетичний маркер C79G за геном *ADRB2* можна використовувати в якості прогностичного при комплексній оцінці клінічних даних, результатів інструментального, лабораторного обстеження та генетичного тестування для прогнозу ефективності терапії хворих на ХОЗЛ за схемою ІКС та БАТД перед її початком.

ЛІТЕРАТУРА

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: revised 2014. [Електронний ресурс]. Режим доступу: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2014_Jun11.pdf
- Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD [Text] / M. K. Han [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2010. — Vol. 182, № 5. — P. 598–604.
- Agusti, A. The COPD control panel: towards personalised medicine in COPD [Text] / A. Agusti, W. MacNee // *Thorax.* — 2013. — Vol. 68, № 7. — P. 687–690.
- Shen, N. Personalized medicine in COPD treatment [Text] / N. Shen, B. He // *Curr. Respir. Care Rep.* — 2014. — № 3. — P. 133–139.
- Bossé, Y. Updates on the COPD gene list [Text] / Y. Bossé // *International Journal of COPD.* — 2012. — № 7. — P. 607–631.
- Hizawa, N. Pharmacogenetics of chronic obstructive pulmonary disease [Text] / N. Hizawa // *Pharmacogenomics.* — 2013. — Vol. 14, № 10. — P. 1215–1225.
- Spirometry for health care providers. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). — 2010 — 14 p.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. (updated 2011) [Електронний ресурс]. Режим доступу: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2011_Feb21.pdf
- ATS Statement: guidelines for the six-minute walk test [Text] / Amer. J. Respir. Crit. Care Med. — 2002. — Vol. 166, № 1. — P. 111–117.
- Jones, P. W. Development and first validation of the COPD Assessment Test [Text] / P. W. Jones [et al.] // *Eur. Respir. J.* — 2009. — Vol. 34, № 3. — P. 648–654.
- Celli, B. R. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease [Text] / B. R. Celli [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — Vol. 350, № 10. — P. 1005–1012.
- Association between genetic polymorphisms of beta2-adrenoceptor and response to albuterol in children with and without a history of wheezing [Text] / F. D. Martinez [et al.] // *J. Clin. Invest.* — 1997. — Vol. 100. — P. 3184–3192.
- Characterization of Bcl polymorphism in the glucocorticoid receptor gene [Text] / I. Fleury [et al.] // *Clin. Chem.* — 2003. — Vol. 48, № 9. — P. 1528–1531.
- Turgut, S. Genotype and allele frequency of human multidrug resistance (MDR1) gene C3435T polymorphism in Denizli province of Turkey / S. Turgut, G. Turgut, E. O. Atalay // *Mol. Biol. Rep.* — 2006. — Vol. 33, № 4. — P. 295–300.
- Gorovenko, N. G. Polymorphic variants of ADRB2, NR3C1, MDR1 genes as possible predictors of efficacy of combined therapy LABA + ICS in patients with chronic obstructive pulmonary disease [Text] / N. G. Gorovenko, G. Y. Stupnytska, S. V. Podolskaya // *The Pharma Innovation Journal.* — 2014. — Vol. 3, № 8. — P. 10–14.
- Body mass index and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis / C. Cao [et al.] // *PLoS One.* — 2012. — Vol. 7, № 8. e43892. [Електронний ресурс]. Режим доступу: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0043892>
- The effect of obesity on chronic respiratory diseases: pathophysiology and therapeutic strategies [Text] / M. Poulain [et al.] // *CMAJ.* — 2006. — Vol. 174, № 9. — P. 1293–1299.
- “Obesity Paradox” in Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Text] / A. Blum [et al.] // *Isr. Med. Assoc. J.* — 2011. — Vol. 13, № 11. — P. 672–675.
- Helala, L. Study the relation between body mass index, waist circumference and spirometry in COPD patients [Text] / L. Helala, K. Wagih, M. Abl El Monem // *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis.* — 2014. — Vol. 63, № 2. — P. 321–327.
- WHO. Global Database on Body Mass Index [Електронний ресурс]. Режим доступу: http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html
- Hersh, C. P. Pharmacogenetics of chronic obstructive pulmonary disease: challenges and opportunities [Text] / C. P. Hersh // *Pharmacogenomics.* — 2010. — Vol. 11, № 2. — P. 237–247.
- Effect of polymorphisms in the β_2 -adrenergic receptor on the susceptibility and pulmonary function of patients with chronic obstructive pulmonary disease: a meta analysis [Text] / L. M. Niu [et al.] // *Chin. Med. J. (Engl.)*. — 2012. — Vol. 125, № 12. — P. 2213–2218.
- Hizawa, N. Pharmacogenetics of chronic obstructive pulmonary disease [Text] / N. Hizawa // *Pharmacogenomics.* — 2013. — Vol. 14, № 10. — P. 1215–1225.
- Effect of ADRB2 polymorphisms on the efficacy of salmeterol and tiotropium in preventing COPD exacerbations: a prespecified substudy of the POET-COPD trial [Text] / K. F. Rabe [et al.] // *The Lancet Respiratory Medicine.* — 2014. — Vol. 2, № 1. — P. 44–53.

REFERENCES

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: revised 2014. Available at: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2014_Jun11.pdf
- Han MK, et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010;182(5):598–604.
- Agusti A, MacNee W. The COPD control panel: towards personalised medicine in COPD. *Thorax.* 2013;68(7):687–690.
- Shen N, He B. Personalized medicine in COPD treatment. *Curr. Respir. Care Rep.* 2014;3:133–139.
- Bossé Y. Updates on the COPD gene list. *International Journal of COPD.* 2012;7:607–631.
- Hizawa N. Pharmacogenetics of chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacogenomics.* 2013;14(10):1215–1225.
- Spirometry for health care providers. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). 2010;14 p.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. (updated 2011). Available at: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2011_Feb21.pdf
- ATS Statement: guidelines for the six-minute walk test. *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002;166(11):111–117.
- Jones PW, et al. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur. Respir. J.* 2009;34(3):648–654.
- Celli BR, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2004;350(10):1005–1012.
- Martinez FD, et al. Association between genetic polymorphisms of beta2-adrenoceptor and response to albuterol in children with and without a history of wheezing. *J. Clin. Invest.* 1997;100:3184–3192.
- Fleury I, et al. Characterization of Bcl polymorphism in the glucocorticoid receptor gene. *Clin. Chem.* 2003;48(9):1528–1531.
- Turgut S, Turgut G, Atalay EO. Genotype and allele frequency of human multidrug resistance (MDR1) gene C3435T polymorphism in Denizli province of Turkey. *Mol. Biol. Rep.* 2006;33(4):295–300.
- Gorovenko NG, Stupnytska GY, Podolskaya SV. Polymorphic variants of ADRB2, NR3C1, MDR1 genes as possible predictors of efficacy of combined therapy LABA + ICS in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *The Pharma Innovation Journal.* 2014;3(8):10–14.
- Cao C, et al. Body mass index and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *PLoS One.* 2012;7(8): e43892. Available at: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0043892>
- Poulain M, et al. The effect of obesity on chronic respiratory diseases: pathophysiology and therapeutic strategies. *CMAJ.* 2006;174(9):1293–1299.
- Blum A, et al. “Obesity Paradox” in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Isr. Med. Assoc. J.* 2011;13(11):672–675.
- Helala L, Wagih K, Abl El Monem M. Study the relation between body mass index, waist circumference and spirometry in COPD patients. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis.* 2014;63(2):321–327.
- WHO. Global Database on Body Mass Index. Available at: http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html
- Hersh CP. Pharmacogenetics of chronic obstructive pulmonary disease: challenges and opportunities. *Pharmacogenomics.* 2010;11(2):237–247.
- Niu LM, et al. Effect of polymorphisms in the β_2 -adrenergic receptor on the susceptibility and pulmonary function of patients with chronic obstructive pulmonary disease: a meta analysis. *Chin. Med. J. (Engl.)*. 2012;125(12):2213–2218.
- Hizawa N. Pharmacogenetics of chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacogenomics.* 2013;14(10):1215–1225.
- Rabe KF, et al. Effect of ADRB2 polymorphisms on the efficacy of salmeterol and tiotropium in preventing COPD exacerbations: a prespecified substudy of the POET-COPD trial. *The Lancet Respiratory Medicine.* 2014;2(1):44–53.