

## К. Д. Дмитрієв, Ю. М. Мостовой, Н. С. Слєпченко, Н. І. Сінчук ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ХОЗЛ У ПАЦІЄНТІВ З РІЗНИМИ АЛЕЛЯМИ А46G (RS1042713) ГЕНА ADRB2

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

### ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ХОЗЛ У ПАЦИЕНТОВ С РАЗНЫМИ АЛЛЕЛЯМИ А46G (RS1042713) ГЕНА ADRB2

К. Д. Дмитрієв, Ю. М. Мостовой, Н. С. Слєпченко, Н. І. Сінчук  
Резюме

В развитии хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) принимает участие значительное количество генетических факторов, влияющих на процессы воспаления, фиброза и регуляции реактивности бронхов. В частности, с развитием и тяжестью течения ХОЗЛ, а также с ответом на бета-2 агонисты ассоциируется полиморфизм гена ADRB2.

**Цель исследования** — изучение распространенности полиморфизмов гена ADRB2 среди пациентов с ХОЗЛ, установление связи с возникновением заболевания и его клиническим течением.

**Материалы и методы.** В исследование было включено 100 пациентов с диагнозом ХОЗЛ, средний возраст — (64,09 ± 1,94) лет, из них 66 мужчин (66 %) и 34 женщины (34 %). Курильщиками были 68 (68 %) пациентов, средний стаж курения — (24,44 ± 4,8) пачко-лет. Средняя длительность ХОЗЛ — (9,35 ± 2,42) года. Анализировали сведения о количестве обострений, использовании антибиотиков, глюкокортикоидов, метилксантинов, данные опросников mMRC, CAT. Данные опросников оценивали в динамике в течение трех визитов — визит включения в исследование, визит 2 — (5 ± 1) недель, визит 3 — 1 год. Количество обострений и использование медикаментов оценивались за год до включения и за год участия в исследовании.

**Результаты.** Согласно полученным данным о полиморфизме гена ADRB2, все пациенты были распределены на 3 группы: носители аллеля А46А (группа 1) — 23 пациента (23 %), носители аллеля А46G (группа 2) — 39 пациентов (39 %), носители аллеля G46G (группа 3) — 38 пациентов (38 %). Длительность ХОЗЛ была больше в группе 3 по сравнению с группой 1 (7,08 ± 1,59) vs (10,5 ± 0,98);  $p < 0,05$ . В группе 2 и в группе 3 наблюдалась значительно большая доля пациентов с ХОЗЛ клинической группы D ((46,15 ± 8,32) % и (44,73 ± 8,28) % соответственно), в сравнении с группой 1 (17,39 ± 8,38 %) ( $p < 0,05$ ). В группе 1 наблюдалось меньше обострений (2,13 ± 0,22) в сравнении с группой 2 (2,97 ± 0,28) и группой 3 (2,86 ± 0,25) ( $p < 0,05$ ). Длительность лечения антибиотиками была достоверно меньше у пациентов-носителей аллеля А46А (8,61 ± 1,60 дней) по сравнению с двумя другими группами: в группе 2 — (13,64 ± 1,25) дней, в группе 3 — (13,00 ± 1,28) дней; ( $p < 0,05$ ). Длительность лечения ГКС в группе 1 ((2,95 ± 0,85) дней), носителей аллеля А46А, была ниже по сравнению с показателями группы 2 ((5,28 ± 0,94) дней), носителей аллеля А46G ( $p < 0,05$ ).

**Выводы.** Появление полиморфных (А46G) и мутантных (G46G) аллелей гена ADRB2 ассоциируется с более тяжелым течением ХОЗЛ, большим количеством обострений и госпитализаций, большей потребностью в антибиотиках и ГКС, что указывает на важную роль данного гена в регуляции реактивности дыхательных путей и ответа на проведенное лечение.

**Ключевые слова:** хроническое обструктивное заболевание легких, полиморфизм гена ADRB2.

Укр. пульмонолог. журнал. 2021;29(4).30–34.

Дмитрієв Костянтин Дмитрович  
Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова  
Кафедра пропедевтики внутрішньої медицини  
Аспірант  
Хмельницьке шосе, 96, 21029, Вінниця, Україна  
Тел.: +38 068-110-99-79, kostya011993@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0003-2269-6291>

### PECULIARITIES OF THE COURSE OF COPD IN PATIENTS WITH DIFFERENT A46G (RS1042713) ALLELES OF ADRB2 GENE

К. D. Dmytriiev, Y. M. Mostovoy, N. S. Slepchenko, N. I. Sinchuk  
Abstract

A significant number of genetic factors, modulating inflammation, fibrosis and bronchial responsiveness, plays an important role in development of chronic obstructive pulmonary disease. Particularly, polymorphism of ADRB2 gene is associated with the development and severity of COPD, as well as with a response to beta-2 agonists.

**Aim** — to study the prevalence of ADRB2 gene polymorphism among COPD patients and to reveal its possible relationship with the development of COPD and its clinical course.

**Materials and methods.** 100 patients with the diagnosis of COPD were included into the study. An mean age was 64.09 ± 1.94 years. There were 66 men (66 %) and 34 women (34 %). There were 68 smokers (68 %), an average smoking experience was 24.44 ± 4.84 pack-years. Mean COPD duration was — 9.35 ± 2.42 years. We collected data about the amount of exacerbations, use of antibiotics, glucocorticoids, methylxanthines, data of mMRC and CAT questionnaires in all patients. Questionnaire data were collected during three visits — visit of inclusion, visit 2 (5±1 weeks), visit 3 (1 year). Data about exacerbation and drugs use were collected for the year prior to the study and the year of participation.

**Results.** Regarding the presence of ADRB2 gene polymorphism all patients were allocated to 3 groups: group 1 — 23 (23 %) A46A allele carriers; group 2 - 39 (39 %) A46G allele carriers and group 3 — 38 (38 %) G46G allele carriers. Duration of COPD was greater in group 3 compared to the group 1 (7.08±1.59 vs 10.5±0.98) ( $p < 0,05$ ). Group 2 and group 3 had greater proportion of patients with COPD GOLD D (46.15±8.32 % and 44.73±8.28 % correspondingly), when compared to group 1 (17.39±8.38 %) ( $p < 0,05$ ). Group 1 had less exacerbations (2.13 ± 0.22) when compared to group 2 (2.97 ± 0.28), and group 3 (2.86 ± 0.25) ( $p < 0,05$ ). Duration of treatment with antibiotics was significantly shorter in A46A allele carriers (8.61 ± 1.60 days), when compared to two other groups (in group 2 - 13.64 ± 1.25 days, in group 3 - 13.00 ± 1.28 days) ( $p < 0,05$ ). Duration of treatment with GCS in group 1 (2.95 ± 0.85 days), A46A allele carriers, was shorter when compared to group 2 (5.28 ± 0.94 days), A46G allele carriers ( $p < 0,05$ ).

**Conclusions.** Occurrence of polymorphic (A46G) and mutant (G46G) alleles of ADRB2 gene was associated with more severe course of COPD, greater amount of exacerbations and hospital admissions, greater need in antibiotics and GCS, indicating an important role of this gene in regulation of the airways responsiveness and response to treatment.

**Key words:** COPD, ADRB2 gene polymorphism.

Ukr. Pulmonol. J. 2021;29(4):30–34.

Kostiantyn D. Dmytriiev  
Vinnitsia National Pirogov Memorial University  
Department of the Propedeutics of Internal Medicine  
PhD student  
str. Khmelnytske highway 96, 20129, Vinnitsia, Ukraine  
Tel.: +38 068-110-99-79  
kostya011993@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0003-2269-6291>

## Вступ

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) є поширеним захворюванням, що можливо попереджати та лікувати, що характеризується персистуючими симптомами та зменшенням функції зовнішнього дихання через патологічні зміни у дихальних шляхах та/чи альвеолах, які зазвичай провокуються значним впливом шкідливих часток чи газів у чутливого організму [2, 9]. За даними дослідження BOLD (Burden of Obstructive Lung Disease) на ХОЗЛ в популяції хворіє 10,1 % людей (11,8 % чоловіків; 8,5 % жінок), також значною є поширеність ХОЗЛ серед людей, що ніколи не палили (3–11 %) [4, 15]. А поширеність ХОЗЛ у Європі визначається на рівні 12,4 % [3]. ХОЗЛ є причиною біля 3 мільйонів смертей щорічно [8]. За різними прогнозами до 2060 року ХОЗЛ стане причиною біля 5,4 мільйонів смертей, через збільшення поширеності паління в країнах, що розвиваються та старінням популяції у розвинених країнах [16]. Окрім того, що ХОЗЛ призводить до значної кількості смертей, його наявність також збільшує ризик розвитку ішемічної хвороби серця, інсультів, цукрового діабету 2 типу, хронічної хвороби нирок, пневмонії та раку легень, що входять до десяти основних причин смерті у світі [7, 12, 17, 18].

Як зазначено у рекомендаціях Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) на розвиток ХОЗЛ впливає поєднання впливу факторів зовнішнього середовища на чутливий організм. Основним фактором ризику розвитку є паління, що значно погіршує перебіг ХОЗЛ [5]. За даними досліджень, у розвитку ХОЗЛ приймає участь значна кількість різних генів, що впливають на процеси запалення, фіброзу та регуляції реактивності бронхів [1, 19]. Зокрема із розвитком [21] та важкістю перебігу ХОЗЛ [13], а також із відповіддю до бета-2 агоністів асоціюється поліморфізм гена ADRB2 [6, 20].

Була виявлена більша частка поліморфних та мутантних алелів гену ADRB2 у пацієнтів з ХОЗЛ в порівнянні зі здоровою популяцією, а також різна динаміка симптомів у різних досліджуваних групах в українській популяції [10]. У різних дослідженнях продемонстрована різна відповідь пацієнтів на лікування бета-2 агоністами та інгальційними кортикостероїдами [11, 14].

Метою дослідження було вивчення поширеності поліморфізмів гену ADRB2 серед пацієнтів із ХОЗЛ, встановлення зв'язку із виникненням ХОЗЛ та його клінічним перебігом.

## Матеріали та методи

Дослідження проводилось на базі кафедри пропедевтики внутрішньої медицини Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова та Комунального некомерційного підприємства "Вінницька міська клінічна лікарня № 1". Було отримано дозвіл Локальної етичної комісії до початку дослідження. Письмова інформована згода була отримана у всіх пацієнтів до включення їх у дослідження.

У дослідження було включено 100 пацієнтів із діагнозом ХОЗЛ, їх середній вік —  $(64,09 \pm 1,94)$  років, з них 66 (66 %) чоловіків та 34 (34 %) жінки.

Курцями було 68 (68 %) пацієнтів, середній стаж паління складав  $(24,44 \pm 4,84)$  пачко-років. Середня тривалість ХОЗЛ —  $(9,35 \pm 2,42)$  року.

Критеріями виключення були: будь-яке клінічно значиме захворювання, лабораторні порушення чи інші обставини в анамнезі чи на момент огляду, які могли б вплинути на безпеку пацієнта під час участі у дослідженні, нездатність пацієнта слідувати процедурам дослідження, зловживання алкоголем чи наркотичними речовинами в анамнезі чи на момент огляду.

На візиті 1 у всіх пацієнтів перевірялась первинна медична документація, збирались клініко-анамнестичні дані для визначення частки курців та стажу паління, клінічної групи ХОЗЛ, загальної кількості загострень, загострень, що вимагали госпіталізації та таких, що вимагали амбулаторного лікування, дані щодо використання антибіотиків, глюкокортикостероїдів та метилксантинів. Всі пацієнти заповнювали опитувальники mMRC та CAT. У всіх пацієнтів забиралась кров для оцінки поліморфізму гена ADRB2. Всі пацієнти отримували рекомендації відповідно до рекомендацій GOLD, що включало комбінацію бета-2 агоністів тривалої дії (БАТД) та антихолінергічних препаратів тривалої дії (АХТД).

Візит 2 проводився через  $(5 \pm 1)$  тижнів, на якому всі пацієнти заповнювали опитувальники mMRC та CAT і проводилась перша оцінка динаміки симптомів від призначеного лікування.

Візит 3 проводився через один рік після візиту 1. На візиті 3 збиралися дані щодо кількості загострень, загострень, що вимагали госпіталізації та таких, що вимагали амбулаторного лікування, дані щодо використання антибіотиків, глюкокортикостероїдів та метилксантинів. Всі пацієнти заповнювали опитувальники mMRC та CAT.

Відповідно до отриманих даних щодо поліморфізму гена ADRB2 всі пацієнти поділялись на 3 групи: A46A (група 1) — 23 пацієнтів (23 %), A46G (група 2) — 39 пацієнтів (39 %), G46G (група 3) — 38 пацієнтів (38 %).

Статистична обробка даних виконувалась за допомогою пакету статистичних програм SPSS (Version 17.0 for Windows; США).

## Результати

Не було статистично значимої різниці у середньому віці, частці курців, стажі паління між досліджуваними групами (табл. 1). У групі 2, носіїв алелю A46G, спостерігалось значно більша частка пацієнтів чоловічої статі, та менше пацієнтів жіночої статі в порівнянні із групою 1, носіїв алелю A46A ( $p < 0,05$ ). Тривалість ХОЗЛ була більшою у групі 3, носіїв алелю G46G, в порівнянні із групою 1 ( $p < 0,05$ ), проте період часу від моменту встановлення діагнозу ХОЗЛ у двох групах був приблизно однаковий ( $p > 0,05$ ).

Таблиця 1

**Склад досліджуваних група за віком, статтю, часткою курців, тривалістю паління та тривалістю ХОЗЛ**

Параметр	Група 1	Група 2	Група 3
Вік	$63,69 \pm 2,26$	$62,15 \pm 1,72$	$66,31 \pm 1,35$
Чоловіки, %	$52,17 \pm 11,04$	$74,35 \pm 7,16$	$65,78 \pm 7,90$
Жінки, %	$47,82 \pm 11,04$	$25,65 \pm 7,16$	$34,21 \pm 7,90$
Курці, %	$69,56 \pm 10,17$	$69,20 \pm 7,67$	$65,78 \pm 7,90$
Стаж паління, пачкороки	$25,34 \pm 5,62$	$23,05 \pm 3,54$	$25,31 \pm 4,27$
Тривалість ХОЗЛ, роки	$7,08 \pm 1,59$	$8,84 \pm 1,01$	$10,5 \pm 0,98$

У таблиці 2 наведені частки пацієнтів різних клінічних груп ХОЗЛ відповідно до класифікації GOLD у досліджуваних групах.

Таблиця 2

**Частка пацієнтів різних клінічних груп ХОЗЛ у досліджуваних групах (%)**

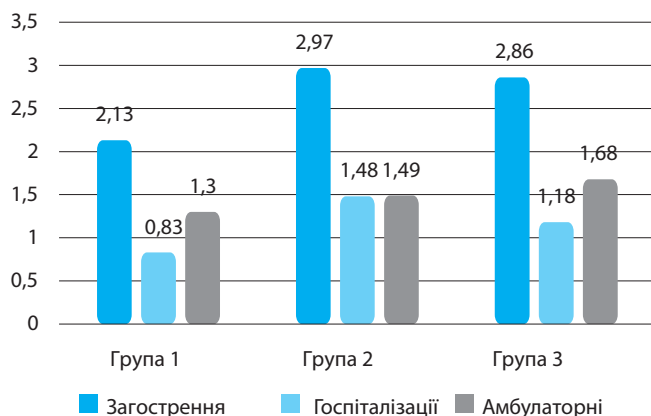
Клінічні групи	Група 1	Група 2	Група 3
GOLD B	21,73 ± 9,23	17,94 ± 6,30	18,42 ± 6,46
GOLD C	60,86 ± 10,46	35,89 ± 7,86	36,84 ± 8,02
GOLD D	17,39 ± 8,38	46,15 ± 8,32	44,73 ± 8,28

Не спостерігалось статистично значимої різниці між часткою GOLD B у досліджуваних групах ( $p > 0,05$ ). У групі 2, носіїв аелю A46G, та групі 3, носіїв аелю G46G, спостерігалось значно більша частка пацієнтів із ХОЗЛ GOLD D, в порівнянні із групою 1, носіями аелю A46A ( $p < 0,05$ ). Таким чином ми можемо вважати, що аель A46A пов'язана із більш сприятливим перебігом ХОЗЛ, а поява поліморфної чи мутантної аелі пов'язана із більш важким клінічним перебігом ХОЗЛ.

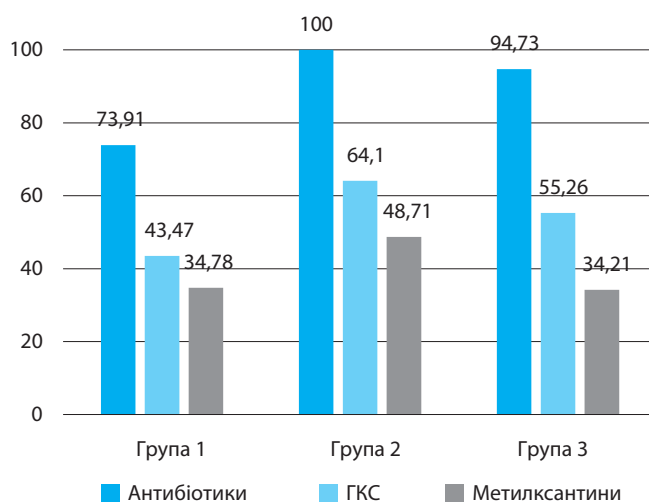
Кількість загострень за рік до включення у дослідження у групі 1 складала: ( $2,13 \pm 0,22$ ), з них вимагало госпіталізації — ( $0,82 \pm 0,19$ ), лікувалось амбулаторно — ( $1,30 \pm 0,15$ ). Кількість загострень за рік до включення у дослідження у групі 2 складала: ( $2,97 \pm 0,28$ ), з них вимагало госпіталізації — ( $1,48 \pm 0,17$ ), з них лікувалось амбулаторно — ( $1,51 \pm 0,22$ ). Кількість загострень за рік до включення у дослідження у групі 3 складала: ( $2,86 \pm 0,25$ ), з них вимагало госпіталізації — ( $1,18 \pm 0,17$ ), лікувалось амбулаторно — ( $1,68 \pm 0,16$ ) (рис. 1).

У групі 1, носіїв аелю A46A, спостерігалось менше загострень, в тому числі таких, що вимагали госпіталізації в порівнянні із групою 2, носіїв аелю A46G, та групою 3, носіїв аелю G46G ( $p < 0,05$ ). Також пацієнти групи 1 мали меншу кількість амбулаторних загострень в порівнянні із групою 3 ( $p < 0,05$ ). Таким чином ми можемо вважати, що наявність аелю A46A обумовлює клінічно легший перебіг ХОЗЛ, а поява поліморфізму чи мутації у даній аелі призводить до прогресивно більшого числа загострень.

За рік до включення у дослідження лікування антибіотиками у групі 1 вимагало ( $73,91 \pm 9,71$ ) % пацієнтів, у групі 2 — ( $100,0$ ) %, у групі 3 — ( $94,73 \pm 3,77$ ) % (рис. 2).



**Рис. 1. Кількість загострень за рік до участі у дослідженні у досліджуваних групах**



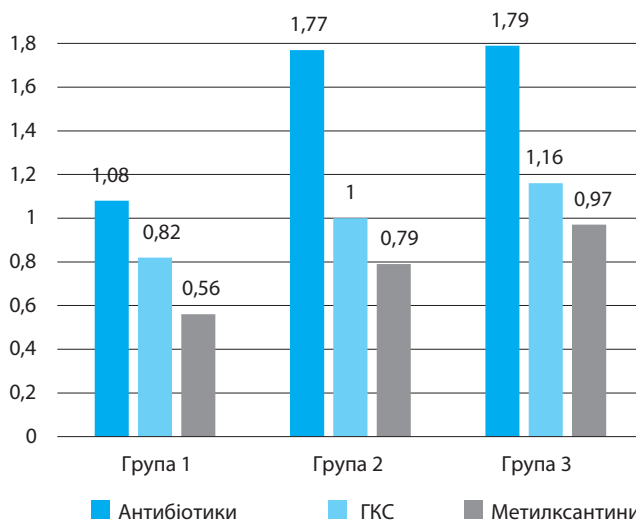
**Рис. 2. Частка пацієнтів, що вимагала лікування антибіотиками, ГКС, метилксантинами у досліджуваних групах за рік до включення у дослідження**

Лікування глюкокортикостероїдами (ГКС) у групі 1 потребувало ( $43,47 \pm 10,95$ ) % пацієнтів, у групі 2 — ( $64,10 \pm 8,75$ ) %, у групі 3 — ( $55,26 \pm 8,28$ ) %. Лікування метилксантинами вимагало у групі 1 — ( $34,78 \pm 10,52$ ) % пацієнтів, у групі 2 — ( $48,71 \pm 8,20$ ) %, у групі 3 — ( $34,21 \pm 7,90$ ) %.

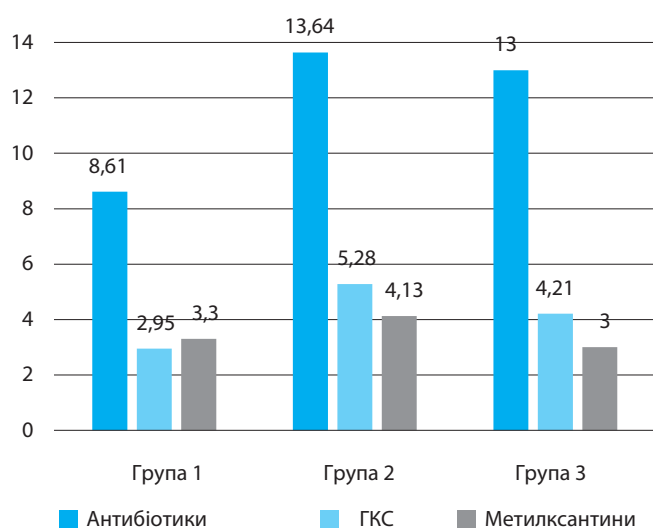
Менша частка пацієнтів групи 1, носіїв аелю A46A вимагала лікування антибіотиками в порівнянні із групою 2, носіїв аелю A46G, та групою 3, носіїв аелю G46G ( $p < 0,05$ ). Пацієнти групи 1 використовували ГКС менше в порівнянні із пацієнтами групи 2 ( $p < 0,05$ ). Наявність аелю A46A асоціюється із меншою потребою у антибіотиках, ГКС та метилксантинах в порівнянні із поліморфними та мутантними аелями.

Середня кількість курсів антибіотиків у групі 1 складала ( $1,08 \pm 0,21$ ) курсів, у групі 2 — ( $1,77 \pm 0,14$ ), у групі 3 — ( $1,79 \pm 0,17$ ) (рис. 3).

Середня кількість курсів ГКС складала у групі 1 — ( $0,82 \pm 0,33$ ) курсів, у групі 2 — ( $1,0 \pm 0,17$ ), у групі 3 — ( $1,16 \pm 0,24$ ). Середня кількість курсів метилксантинів у



**Рис. 3. Середня кількість курсів антибіотиків, ГКС, метилксантинів у досліджуваних групах за рік до включення у дослідження**



**Рис. 4. Середня тривалість лікування антибіотиками, ГКС та метилксантинами у досліджуваних групах за рік до включення у дослідження**

групи 1 складала  $(0,56 \pm 0,24)$  курсів, у групі 2 —  $(0,79 \pm 0,16)$ , у групі 3 —  $(0,97 \pm 0,32)$ .

Спостерігалась значно менша кількість курсів антибіотиків у групі 1, носіїв алелю A46A, в порівнянні із групою 2, носіїв алелю A46G, та групою 3, носіїв алелю G46G ( $p < 0,05$ ), не спостерігалось статистично значимої різниці у кількості курсів ГКС та метилксантинів у досліджуваних групах. Носійство алелю A46A асоціюється зі значно меншою потребою у антибіотиках в порівнянні із носіями алелів A46G та G46G.

Середня тривалість антибіотикотерапії у групі 1 становила  $(8,61 \pm 1,60)$  днів, у групі 2 —  $(13,64 \pm 1,25)$  днів, у групі 3 —  $(13,00 \pm 1,28)$  днів (рис. 4).

Середня тривалість лікування ГКС у групі 1 складала  $(2,95 \pm 0,85)$  днів, у групі 2 —  $(5,28 \pm 0,94)$  днів, у групі 3

—  $(4,21 \pm 0,88)$  днів. Середня тривалість лікування метилксантинами у групі 1 складала  $(3,30 \pm 0,85)$  днів, у групі 2 —  $(4,13 \pm 0,88)$  днів, у групі 3 —  $(3,0 \pm 0,97)$  днів.

Тривалість лікування антибіотиками була вірогідно меншою у пацієнтів-носіїв алеля A46A, в порівнянні із двома іншими групами ( $p < 0,05$ ). Тривалість лікування ГКС у групі 1, носіїв алелю A46A, була нижчою в порівнянні із показниками групи 2, носіїв алелю A46G ( $p < 0,05$ ). Пацієнти-носії алеля A46A вимагали призначення меншої кількості антибіотиків та ГКС в порівнянні із пацієнтами-носіями алелів A46G та G46G, що вказує на легший клінічний перебіг.

## Висновки

1. Загалом серед хворих на ХОЗЛ у середньому 74 % пацієнтів мають зміни гену ADRB2, з них мутацію G46G — 38 %, поліморфізм A46G — 39 %.

2. Пацієнти, носії алелю A46A, мають легший перебіг ХОЗЛ, що проявляється значимою різницею частки пацієнтів GOLD D у цій групі та групі хворих — носіїв алелю A46G, та групі носіїв алелю G46G. Носії алелю A46A також мають меншу кількість загострень та меншу кількість госпіталізацій. Отож носійство алелю A46A призводить до більш сприятливого перебігу ХОЗЛ.

3. Частка пацієнтів, що потребує лікування антибіотиками, у групі носіїв алелю A46A була нижчою в порівнянні з носіями алелю A46G та алелю G46G. Частота та тривалість використання ГКС та антибіотиків серед носіїв алелю A46A також було меншими.

4. Поява поліморфних (A46G) та мутантних (G46G) алелів гену ADRB2 асоціюється із важчим перебігом ХОЗЛ, більшою кількістю загострень та госпіталізацій, більшою потребою в антибіотиках та ГКС, що вказує на важливу роль даного гена у формуванні характеру перебігу захворювання та відповіді на проведене лікування.

## ЛІТЕРАТУРА

- Ю.М. Мостовой, Н.С. Слєпченко, К.Д. Дмитрієв. Вплив генетичних факторів на розвиток та перебіг хронічного обструктивного захворювання легень. Укр. Пульмон. Журнал. 2018;3:52–58.
- Фещенко ЮІ, Яшина ЛО, Дзюблик ОЯ, та ін. Хронічне обструктивне захворювання легень: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, терапія (проект національної угоди). Укр. Пульмон. Журнал. 2013;3:7–12.
- Blanco I, Diego I, Bueno P, et al. Geographic distribution of COPD prevalence in the world displayed by Geographic Information System maps. European Respiratory Journal. 2019;54:1900610.
- BOLD. Burden of Obstructive Lung Disease Initiative Webpage, published by Imperial College London. Available at: <https://www.boldstudy.org/>
- Dmytriiev K, Mostovoy Y, Slepchenko N, Tsybaliuk N, Sidorov A, Dmytriiev D, Shostatska M. "Smoking" vs "non-smoking" COPD: how dramatic is the difference? European Respiratory Journal. 2020;56(64):1043. DOI: 10.1183/13993003.congress-2020.1043
- Dmytriiev K, Mostovoy Y, Slepchenko N, Tsybaliuk N, Sidorov A, Dmytriiev D, Shostatska M. Can reversibility determine clinical course in patients with COPD? European Respiratory
- Gaddam S, Gunukula SK, Lohr JW, Arora P. Prevalence of chronic kidney disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. BMC Pulm Med. 2016 Nov 24;16(1):158. doi: 10.1186/s12890-016-0315-0. PMID: 27881110; PMCID: PMC5122151.
- Global Burden of Disease Study Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet. 2015;385(9963):117–171.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (Online). [https://www.goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19\\_WMV.pdf](https://www.goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19_WMV.pdf)
- 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. 2014;3(8):10–14.
- Hizawa N, Makita H, Nasuhara Y, Betsuyaku T, Itoh Y, Nagai K, Hasegawa M, Nishimura M. Beta2-adrenergic receptor genetic polymorphisms and short-term bronchodilator responses

## REFERENCES

- Mostovoy YuM, Slepchenko NS, Dmytriiev KD. Vplyv genetychnykh faktoriv na rozvytok ta perebig khronichnogo obstruktyvnogo zakhvoryuvannya legen (influence of genetic factors on the development and course of chronic obstructive pulmonary disease). Ukr. Pulmon. Zhurnal. 2018;3:52–58.
- Feshchenko Yul, Yashyna LO, Dzyublyk OYA, et al. Khronichne obstruktyvne zakhvoryuvannya legen: etiologiya, patohenez, klasyfikatsiya, diahnozyka, terapiya (proekt natsionalnoyi uhydy) (Chronic obstructive pulmonary disease: etiology, pathogenesis, classification, diagnosis, therapy (draft national agreement). Ukr. Pulmonol. Zhurnal. 2013;3:7–12.
- Blanco I, Diego I, Bueno P, et al. Geographic distribution of COPD prevalence in the world displayed by Geographic Information System maps. European Respiratory Journal. 2019;54:1900610.
- BOLD. Burden of Obstructive Lung Disease Initiative Webpage, published by Imperial College London. Available at: <https://www.boldstudy.org/>
- Dmytriiev K, Mostovoy Y, Slepchenko N, Tsybaliuk N, Sidorov A, Dmytriiev D, Shostatska M. "Smoking" vs "non-smoking" COPD: how dramatic is the difference? European Respiratory Journal. 2020;56(64):1043. DOI: 10.1183/13993003.congress-2020.1043
- Dmytriiev K, Mostovoy Y, Slepchenko N, Tsybaliuk N, Sidorov A, Dmytriiev D, Shostatska M. Can reversibility determine clinical course in patients with COPD? European Respiratory
- Gaddam S, Gunukula SK, Lohr JW, Arora P. Prevalence of chronic kidney disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. BMC Pulm Med. 2016 Nov 24;16(1):158. doi: 10.1186/s12890-016-0315-0. PMID: 27881110; PMCID: PMC5122151.
- Global Burden of Disease Study Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet. 2015;385(9963):117–171.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (Online). [https://www.goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19\\_WMV.pdf](https://www.goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19_WMV.pdf)
- 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. 2014;3(8):10–14.

- in patients with COPD. *Chest*. 2007 Nov;132(5):1485–1492. doi: 10.1378/chest.07-1103. Epub 2007 Sep 21. PMID: 17890463.
12. Janson C, Johansson G, Ställberg B, Lisspers K, Olsson P, Keininger DL, Uhde M, Gutzwiller FS, Jörgensen L, Larsson K. Identifying the associated risks of pneumonia in COPD patients: ARCTIC an observational study. *Respir Res*. 2018 Sep 10;19(1):172. doi: 10.1186/s12931-018-0868-y. PMID: 30200965; PMCID: PMC6131919.
  13. Karimi L, Lahousse L, Ghanbari M, Terzikhan N, Uitterlinden AG, van der Lei J, Brusselle GG, Stricker BH, Verhamme KMC.  $\beta$ 2-Adrenergic Receptor (ADRB2) Gene Polymorphisms and Risk of COPD Exacerbations: The Rotterdam Study. *J Clin Med*. 2019;8(11):1835. doi: 10.3390/jcm8111835. PMID: 31683975; PMCID: PMC6912270.
  14. Kim WJ, Oh YM, Sung J, Kim TH, Huh JW, Jung H, Lee JH, Kim EK, Lee SM, Lee S, Lim SY, Shin TR, Yoon HI, Kwon SY, Lee SD. Lung function response to 12-week treatment with combined inhalation of long-acting beta2 agonist and glucocorticoid according to ADRB2 polymorphism in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Lung*. 2008 Nov-Dec;186(6):381–6. doi: 10.1007/s00408-008-9103-9. Epub 2008 Aug 29. PMID: 18758858.
  15. Lamprecht B, McBurnie MA, Vollmer WM, et al. COPD in never smokers: results from the population-base burden of obstructive lung disease study. *Chest*. 2011;139(4):752–763.
  16. Lopez AD, Shibuya K, Rao C, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J*. 2006;27(2):297–412.
  17. Morgan AD, Zakeri R, Quint JK. Defining the relationship between COPD and CVD: what are the implications for clinical practice?. *Ther Adv Respir Dis*. 2018;12:1753465817750524. doi:10.1177/1753465817750524
  18. Rasmussen SM, Brok J, Backer V, Thomsen SF, Meteran H. Association Between Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *COPD*. 2018;15(5):526–535. doi: 10.1080/15412555.2018.1532495. PMID: 30822245.
  19. Silverman EK. Genetics of COPD. *Annu Rev Physiol*. 2020 Feb 10;82:413–431. doi: 10.1146/annurev-physiol-021317-121224. 2019. PMID: 31730394; PMCID: PMC7193187.
  20. Stupnytska G, Gorovenko N, Podolska S, et al. Association of the ADRB2 gene polymorphic variant C79G (rs1072714) with the course of chronic obstructive pulmonary disease in obese and non-obese patients. *CBU International Conference Proceedings*. 2018;6:960–965. DOI: <https://doi.org/10.12955/cbup.v6.1278>
  21. Vacca G, Schwabe K, Dück R, Hlawka HP, Westphal A, Pabst S, Grohé C, Gillissen A. Polymorphisms of the beta2 adrenoceptor gene in chronic obstructive pulmonary disease. *Ther Adv Respir Dis*. 2009;3(1):3–10. doi: 10.1177/1753465809102553. PMID: 19293197.
  11. Hizawa N, Makita H, Nasuhara Y, Betsuyaku T, Itoh Y, Nagai K, Hasegawa M, Nishimura M. Beta2-adrenergic receptor genetic polymorphisms and short-term bronchodilator responses in patients with COPD. *Chest*. 2007 Nov;132(5):1485–1492. doi: 10.1378/chest.07-1103. Epub 2007 Sep 21. PMID: 17890463.
  12. Janson C, Johansson G, Ställberg B, Lisspers K, Olsson P, Keininger DL, Uhde M, Gutzwiller FS, Jörgensen L, Larsson K. Identifying the associated risks of pneumonia in COPD patients: ARCTIC an observational study. *Respir Res*. 2018 Sep 10;19(1):172. doi: 10.1186/s12931-018-0868-y. PMID: 30200965; PMCID: PMC6131919.
  13. Karimi L, Lahousse L, Ghanbari M, Terzikhan N, Uitterlinden AG, van der Lei J, Brusselle GG, Stricker BH, Verhamme KMC.  $\beta$ 2-Adrenergic Receptor (ADRB2) Gene Polymorphisms and Risk of COPD Exacerbations: The Rotterdam Study. *J Clin Med*. 2019;8(11):1835. doi: 10.3390/jcm8111835. PMID: 31683975; PMCID: PMC6912270.
  14. Kim WJ, Oh YM, Sung J, Kim TH, Huh JW, Jung H, Lee JH, Kim EK, Lee SM, Lee S, Lim SY, Shin TR, Yoon HI, Kwon SY, Lee SD. Lung function response to 12-week treatment with combined inhalation of long-acting beta2 agonist and glucocorticoid according to ADRB2 polymorphism in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Lung*. 2008 Nov-Dec;186(6):381–6. doi: 10.1007/s00408-008-9103-9. Epub 2008 Aug 29. PMID: 18758858.
  15. Lamprecht B, McBurnie MA, Vollmer WM, et al. COPD in never smokers: results from the population-base burden of obstructive lung disease study. *Chest*. 2011;139(4):752–763.
  16. Lopez AD, Shibuya K, Rao C, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J*. 2006;27(2):297–412.
  17. Morgan AD, Zakeri R, Quint JK. Defining the relationship between COPD and CVD: what are the implications for clinical practice?. *Ther Adv Respir Dis*. 2018;12:1753465817750524. doi:10.1177/1753465817750524
  18. Rasmussen SM, Brok J, Backer V, Thomsen SF, Meteran H. Association Between Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *COPD*. 2018;15(5):526–535. doi: 10.1080/15412555.2018.1532495. PMID: 30822245.
  19. Silverman EK. Genetics of COPD. *Annu Rev Physiol*. 2020 Feb 10;82:413–431. doi: 10.1146/annurev-physiol-021317-121224. 2019. PMID: 31730394; PMCID: PMC7193187.
  20. Stupnytska G, Gorovenko N, Podolska S, et al. Association of the ADRB2 gene polymorphic variant C79G (rs1072714) with the course of chronic obstructive pulmonary disease in obese and non-obese patients. *CBU International Conference Proceedings*. 2018;6:960–965. DOI: <https://doi.org/10.12955/cbup.v6.1278>
  21. Vacca G, Schwabe K, Dück R, Hlawka HP, Westphal A, Pabst S, Grohé C, Gillissen A. Polymorphisms of the beta2 adrenoceptor gene in chronic obstructive pulmonary disease. *Ther Adv Respir Dis*. 2009;3(1):3–10. doi: 10.1177/1753465809102553. PMID: 19293197.