

# Вплив фармакотерапії тіотропієм/олодате́ролом на показники функції зовнішнього дихання в пацієнтів із ХОЗЛ залежно від поліморфізму Arg16Gly гена ADRB2

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

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна

**Конфлікт інтересів:** відсутній

**ОБҐРУНТУВАННЯ.** Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) – це поширене хронічне захворювання, що можливо профілакувати та лікувати. Значний вплив на розвиток ХОЗЛ мають внутрішні, тобто генетичні чинники.

**МЕТА.** Вивчити відповідь на лікування тіотропієм/олодате́ролом у пацієнтів із різним поліморфізмом гена ADRB2.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.** У дослідження були включені 100 пацієнтів із діагнозом ХОЗЛ. На візитах у всіх учасників оцінювали функцію зовнішнього дихання. Пацієнти отримували рекомендації відповідно до настанови GOLD (2019), яка передбачає застосування комбінації  $\beta_2$ -агоністів тривалої дії й антихолінергічних препаратів тривалої дії. За результатами генетичного аналізу всі пацієнти поділялися на три групи: Arg16Arg – 23 особи (23 %), Arg16Gly – 39 (39 %), Gly16Gly – 38 (38 %).

**РЕЗУЛЬТАТИ.** Групи не відрізнялися за статтю, віком, часткою курців, тривалістю ХОЗЛ. Виявлялася статистично значуща різниця щодо форсованої життєвої ємності легень (ФЖЄЛ), яка становила  $66,92 \pm 4,33$  % у групі Arg16Arg,  $79,75 \pm 3,51$  % у групі Arg16Gly та  $76,59 \pm 2,73$  % у групі Gly16Gly ( $p=0,05$ ). Кореляційний аналіз виявив слабкий негативний кореляційний зв'язок генотипу Arg16Arg із показником ФЖЄЛ ( $r=-0,204$ ;  $p=0,043$ ). У ході регресійного аналізу генотип Arg16Arg асоціювався з у середньому на 10,52 % нижчим показником ФЖЄЛ (відношення шансів -10,523; 95 % довірчий інтервал від -20,502 до -0,544;  $p=0,039$ ). У всіх групах дослідження спостерігалось статистично значуще покращення об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ<sub>1</sub>) та ФЖЄЛ протягом періоду участі в дослідженні ( $p<0,001$ ).

**ВИСНОВКИ.** Генотип Arg16Arg був пов'язаний із найнижчими показниками ФЖЄЛ на всіх візитах дослідження. Комбінація тіотропію/олодате́ролу виявилася ефективною в покращенні функції зовнішнього дихання в пацієнтів із різними генотипами гена ADRB2, що було продемонстровано значущим приростом ОФВ<sub>1</sub> і ФЖЄЛ у всіх групах протягом періоду участі в дослідженні.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** ХОЗЛ, ген ADRB2, функція зовнішнього дихання, поліморфізм.

## Impact of pharmacotherapy with tiotropium/olodaterol on the pulmonary function in COPD patients depending on the Arg16Gly polymorphism of ADRB2 gene

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

Vinnitsia National Medical University named after M.I. Pyrogov, Vinnitsia, Ukraine

**Conflict of interest:** none

**BACKGROUND.** Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a widespread chronic disease, that can be prevented and treated. Internal or genetic factors play a significant role in the COPD development.

**OBJECTIVE.** To investigate a response to the tiotropium/olodaterol treatment in patients with different ADRB2 gene polymorphism.

**MATERIALS AND METHODS.** 100 patients with the diagnosis of COPD were included into the study. Pulmonary function testing was performed during all study visits. All patients received treatment according to GOLD 2019, which included a combination of long-acting  $\beta_2$ -agonists and long-acting muscarinic antagonists. According to the results of genetic testing all patients were divided into three groups: Arg16Arg – 23 patients (23 %), Arg16Gly – 39 (39 %), Gly16Gly – 38 (38 %).

**RESULTS.** Groups did not differ by sex, age, part of smokers, COPD duration. There was a significant difference in force vital capacity (FVC), which was  $66.92 \pm 4.33$  % in Arg16Arg group,  $79.75 \pm 3.51$  % in Arg16Gly group and  $76.59 \pm 2.73$  % in Gly16Gly group ( $p=0.05$ ). There was a weak negative correlation between Arg16Arg genotype and FVC ( $r=-0.204$ ;  $p=0.043$ ). In regression analysis Arg16Arg genotype was associated with 10.52 % lower FVC on average (odds ratio -10.523; 95 % confidence interval from -20.502 to -0.544;  $p=0.039$ ). A statistically significant improvement of forced expiratory volume in the first second (FEV<sub>1</sub>) and FVC was observed in all groups during the study ( $p<0.001$ ).

**CONCLUSIONS.** Arg16Arg genotype was associated with the lowest FVC values during all study visits. Combination of tiotropium/olodaterol was effective in improving pulmonary function in patients with different ADRB2 genotypes, which was demonstrated by a significant improvement of FEV<sub>1</sub> and FVC in study groups during the study.

**KEY WORDS:** COPD, ADRB2 gene, pulmonary function, polymorphism.

## Влияние фармакотерапии тиотропием/олодате́ролом на показатели функции внешнего дыхания у пациентов с ХОЗЛ в зависимости от полиморфизма Arg16Gly гена ADRB2

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

Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, г. Винница, Украина

**Конфликт интересов:** отсутствует

**ОБОСНОВАНИЕ.** Хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) – это распространенное хроническое заболевание, которое можно предупреждать и лечить. Значительное влияние на развитие ХОЗЛ имеют внутренние, то есть генетические факторы.

**ЦЕЛЬ.** Изучить ответ на лечение тиотропием/олодате́ролом у пациентов с различным полиморфизмом гена ADRB2.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** В исследование были включены 100 пациентов с диагнозом ХОЗЛ. На визитах у всех участников оценивали функцию внешнего дыхания. Пациенты получали рекомендации согласно руководству GOLD (2019), которое предусматривает использование комбинации β<sub>2</sub>-агонистов длительного действия и антихолинэргических препаратов длительного действия. В соответствии с результатами генетического анализа все участники разделялись на три группы: Arg16Arg – 23 пациента (23 %), Arg16Gly – 39 (39 %), Gly16Gly – 38 (38 %).

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Группы не различались за полом, возрастом, долей курящих, длительностью ХОЗЛ. Определялась статистически значимая разница в отношении форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), которая составляла 66,92±4,33 % в группе Arg16Arg, 79,75±3,51 % в группе Arg16Gly и 76,59±2,73 % в группе Gly16Gly (p=0,05). Корреляционный анализ определил слабую негативную корреляционную связь генотипа Arg16Arg с показателем ФЖЕЛ (r=-0,204; p=0,043). В ходе регрессионного анализа генотип Arg16Arg ассоциировался в среднем на 10,52 % более низким показателем ФЖЕЛ (отношение шансов -10,523; 95 % доверительный интервал от -20,502 до -0,544; p=0,039). Во всех группах исследования наблюдалось значимое улучшение объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>) и ФЖЕЛ в течение периода участия в исследовании (p<0,001).

**ВЫВОДЫ.** Генотип Arg16Arg был связан с самым низким показателем ФЖЕЛ на всех визитах исследования. Комбинация тиотропия/олодате́рола была эффективной в улучшении функции внешнего дыхания у пациентов с разными генотипами ADRB2, что было продемонстрировано значительным приростом ОФВ<sub>1</sub> и ФЖЕЛ во всех группах в течение периода участия в исследовании.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ХОЗЛ, ген ADRB2, функция внешнего дыхания, полиморфизм.

### Вступ

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) – це поширене хронічне захворювання, що можливо профілакувати та лікувати. ХОЗЛ характеризується постійними симптомами та зниженням функції зовнішнього дихання (ФЗД) через патологічні зміни в дихальних шляхах та/чи альвеолах, які зазвичай провокуються значним впливом шкідливих частинок або газів на чутливий організм [10]. За даними дослідження BOLD (Burden of Obstructive Lung Disease), ХОЗЛ виявляється в 10,1 % популяції (11,8 % чоловіків; 8,5 % жінок), також значною є поширеність хвороби серед некурців (3-11 %) [7, 14]. ХОЗЛ є причиною близько 3 мільйонів смертей щорічно [9]. За наявними прогнозами, до 2060 року ХОЗЛ стане причиною близько 5,4 мільйона смертей, що пов'язують зі збільшенням поширеності паління

в країнах, що розвиваються, та старінням популяції в розвинених країнах [15].

Як зазначено в рекомендаціях Глобальної ініціативи з ХОЗЛ (GOLD, 2020), значний вплив на розвиток захворювання мають внутрішні, тобто генетичні чинники. За даними досліджень, у виникненні ХОЗЛ бере участь велика кількість різноманітних генів, що впливають на процеси запалення, фіброзу та регуляції реактивності бронхів [2, 18]. Зокрема, з розвитком [20], тяжкістю перебігу ХОЗЛ [6, 12, 16] і відповіддю на β<sub>2</sub>-агоністи асоціюється поліморфізм гена ADRB2 [2, 19]. Зворотність бронхіальної обструкції безпосередньо пов'язана з клінічним перебігом ХОЗЛ [5, 8].

У різних дослідженнях показано різну відповідь пацієнтів на лікування β<sub>2</sub>-агоністами й інгаляційними кортикостероїдами при поліморфізмі ADRB2 [11, 13]. Тому метою

## ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

нашого дослідження було вивчення відповіді на лікування тіотропієм/олодатеролом у пацієнтів із різним поліморфізмом гена ADRB2.

### Матеріали та методи

Дослідження проводилося 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 в усіх пацієнтів до включення їх у вивчення.

У дослідження були включені 100 пацієнтів із діагнозом ХОЗЛ (середній вік – 64,09±1,94 року), з них 66 чоловіків (66 %) і 34 жінки (34 %). Курцями було 68 пацієнтів (68 %), середній стаж паління становив 24,44±4,84 пачкорку. Середня тривалість ХОЗЛ – 9,35±2,42 року.

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

На візиті 1 у всіх пацієнтів оцінювали ФЗД із тестом на зворотність бронхіальної обструкції. Також у пацієнтів забирали кров для оцінки поліморфізму гена ADRB2. Усі пацієнти отримували рекомендації відповідно до настанови GOLD, яка передбачає застосування комбінації  $\beta_2$ -агоністів тривалої дії й антихолінергічних препаратів тривалої дії, що довели свою високу ефективність у реальній клінічній практиці [1, 3, 5]. На всіх візитах дослідження проводилися заходи із забезпечення прихильності до лікування [17].

Візит 2 проводився через 4-6 тижнів після візиту 1, візит 3 – через 1 рік після візиту 1. На цих візитах у пацієнтів досліджували ФЗД.

Відповідно до отриманих даних усі пацієнти поділялися на три групи: Arg16Arg – 23 особи (23 %), Arg16Gly – 39 (39 %), Gly16Gly – 38 (38 %).

Статистична обробка матеріалів дослідження проводилася за допомогою пакета статистичних програм SPSS для Windows версії 26,0. Описова статистика була визначена для кожної інтервальної змінної та представлена у вигляді середнього значення (mean) ± статистична похибка (SD).

Ми використовували тест Колмогорова – Смірнова для оцінки нормального розподілу даних у вибірці. Тест Манна-Вітні та t-тест для незалежних вибірок застосовувалися для порівняння числових змінних у двох незалежних вибірках пацієнтів за ненормального та нормального розподілу даних відповідно. Тест Вілсона використовувався

для порівняння двох залежних вибірок у разі ненормального розподілу даних, а t-тест для парних вибірок – для порівняння двох залежних вибірок із нормальним розподілом даних. Порівняння  $\geq 3$  незалежних змінних здійснювалося за допомогою тесту Краскела – Волліса в рамках аналізу one-way ANOVA. Кореляційні зв'язки між змінними за ненормального розподілу даних та/або ординальних змінних оцінювалися за допомогою коефіцієнта кореляції Спірмана, за нормального розподілу даних використовувався коефіцієнт кореляції Пірсона.

Біноміальний логістичний регресивний аналіз із методом включення Enter ми використовували з метою виявлення предикторів для залежних змінних, що лежать на дихотомічній шкалі. Лінійний регресивний аналіз із методом включення Stepwise застосовувався для виявлення предикторів залежних змінних, що лежать на безперервній шкалі. У регресивну модель включали лише ті можливі предиктори, які мали слабкі, сильні або помірної сили позитивні й негативні кореляційні зв'язки із залежною змінною, тобто мали коефіцієнт кореляції Спірмана чи Пірсона  $\geq 0,2$ . Результати регресивного аналізу представлені у вигляді відношення шансів (ВШ) і 95 % довірчого інтервалу (ДІ). Рівень  $p < 0,05$  розглядали як статистично значущий.

### Результати

У групі Arg16Arg було 12 (52,2 %) чоловіків та 11 (47,8 %) жінок, у групі Arg16Gly – 29 (74,4 %) чоловіків і 10 (25,6 %) жінок, у групі Gly16Gly – 25 (65,8 %) чоловіків і 13 (34,2 %) жінок, що при проведенні порівняння груп методом  $\chi^2$ -квдрат статистично не відрізнялися ( $p=0,204$ ). Групи також не відрізнялися за часткою курців, що в групі Arg16Arg становила 16 (69,6 %), у групі Arg16Gly – 27 (69,2 %), у групі Gly16Gly – 25 (65,8 %) осіб ( $p=0,933$ ) (табл. 1). При використанні однофакторного дисперсійного аналізу досліджувані групи не відрізнялися за віком ( $p=0,413$ ), тривалістю перебігу ХОЗЛ ( $p=0,737$ ) і кількістю пачкорків ( $p=0,685$ ).

При порівнянні вихідних показників ФЗД у досліджуваних групах не виявлялося статистично значущої різниці щодо об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ<sub>1</sub>), який становив 44,58±3,74 % у групі Arg16Arg, 54,03±3,32 % у групі Arg16Gly та 50,77±3,16 % у групі Gly16Gly ( $p=0,193$ ). Виявлялася статистично значуща різниця щодо показника форсованої життєвої ємності легень (ФЖЕЛ), який становив 66,92±4,33 % у групі Arg16Arg, 79,75±3,51 % у групі Arg16Gly та 76,59±2,73 % у групі Gly16Gly ( $p=0,05$ ). Не виявлялося статистично значущої різниці щодо індексу Тіффно (ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ), який дорівнював 52,52±2,80 у групі Arg16Arg, 52,23±2,14 у групі Arg16Gly та 51,44±2,3 у групі Gly16Gly ( $p=0,947$ ) (табл. 2).

У ході кореляційного аналізу було виявлено слабкий негативний кореляційний зв'язок генотипу Arg16Arg

Таблиця 1. Розподіл за статтю та статусом паління в досліджуваних групах із поліморфізмом Arg16Gly

Склад	Група Arg16Arg (n=23)		Група Arg16Gly (n=39)		Група Gly16Gly (n=38)		P
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Чоловіки	12	52,2	29	74,4	25	65,8	0,204
Жінки	11	47,8	10	25,6	13	34,2	0,204
Курці	16	69,6	27	69,2	25	65,8	0,933

## ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

із показником ФЖЄЛ на візиті 1 ( $r=-0,235$ ;  $p=0,019$ ). Регресійний аналіз встановив, що генотип Arg16Arg зменшував показник ОФВ<sub>1</sub> на рівні тенденції на 9,45 % (ВШ -9,451; 95 % ДІ від -19,707 до 0,805;  $p=0,09$ ) і показник ФЖЄЛ на 12,83 % (ВШ -12,830; 95 % ДІ від -23,189 до 2,471;  $p=0,016$ ) на візиті 1.

Різницю показників можна пояснити різницею активності гена ADRB2 у пацієнтів із різними видами поліморфізму Arg16Gly, що призводить до вираженішого зниження ФЗД у пацієнтів, які мають генотип Arg16Arg.

При оцінці ФЗД на візиті 2 не виявлялося статистично значущої різниці між показником ОФВ<sub>1</sub>, який становив 52,52±4,18 % у групі Arg16Arg, 59,08±3,42 % у групі Arg16Gly та 55,88±3,32 % у групі Gly16Gly ( $p=0,48$ ); і ФЖЄЛ, який дорівнював 76,84±4,76 % у групі Arg16Arg, 87,36±3,12 % у групі Arg16Gly та 84,8±2,61 % у групі Gly16Gly ( $p=0,11$ ). Групи також статистично значущо не відрізнялися за співвідношенням ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЄЛ ( $p=0,697$ ) (табл. 3). Кореляційний аналіз виявив слабкий негативний кореляційний зв'язок генотипу Arg16Arg із показником ФЖЄЛ ( $r=-0,204$ ;  $p=0,043$ ). У ході регресійного аналізу генотип Arg16Arg асоціювався з у середньому на 10,52 % нижчим показником ФЖЄЛ (ВШ -10,523; 95 % ДІ від -20,502 до -0,544;  $p=0,039$ ).

Під час оцінювання ФЗД на візиті 3 не виявлялося статистично значущої різниці між показником ОФВ<sub>1</sub>, який становив 54,25±3,98 % у групі Arg16Arg, 60,83±2,87 % у групі Arg16Gly та 59,1±3,29 % у групі Gly16Gly ( $p=0,421$ ); і ФЖЄЛ, який дорівнював 81,10±4,0 % у групі Arg16Arg, 90,33±2,63 %

у групі Arg16Gly та 88,05±2,59 % у групі Gly16Gly ( $p=0,116$ ). Групи також статистично значущо не відрізнялися за співвідношенням ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЄЛ ( $p=0,98$ ) (табл. 4). Кореляційний аналіз виявив слабкий негативний кореляційний зв'язок генотипу Arg16Arg із показником ФЖЄЛ ( $r=-0,201$ ;  $p=0,046$ ). У ході регресійного аналізу генотип Arg16Arg асоціювався з у середньому на 9,23 % нижчим показником ФЖЄЛ (ВШ -9,226; 95 % ДІ від -18,066 до -0,386;  $p=0,041$ ) на візиті 3.

У групі Arg16Arg спостерігалось статистично значуще покращення ОФВ<sub>1</sub> протягом періоду участі в дослідженні – із 44,58±3,74 % до 54,25±3,98 %, тобто на 9,67 % ( $F=9,558$ ;  $p=0,001$ ), і показника ФЖЄЛ – із 66,92±4,33 % до 81,10±4,0 %, тобто на 14,18 % ( $F=14,561$ ;  $p<0,001$ ).

У групі Arg16Gly спостерігалось статистично значуще покращення показника ОФВ<sub>1</sub> – із 54,03±3,32 % до 60,83±2,87 %, тобто на 6,8 % ( $F=9,731$ ;  $p<0,001$ ), і ФЖЄЛ із 79,75±3,51 % до 90,33±2,63 %, тобто на 10,58 % ( $F=16,623$ ;  $p<0,001$ ), протягом періоду участі в дослідженні.

У групі Gly16Gly спостерігалось статистично значуще покращення ОФВ<sub>1</sub> – із 50,77±3,16 % до 59,1±3,29 %, тобто на 8,33 % ( $F=14,049$ ;  $p<0,001$ ), і ФЖЄЛ – із 76,59±2,73 % до 88,05±2,59 %, тобто на 11,46 % ( $F=24,907$ ;  $p<0,001$ ).

Під час аналізу відносного приросту ОФВ<sub>1</sub> і ФЖЄЛ на всіх візитах дослідження не виявлялося статистично значущої різниці між досліджуваними групами. Відносний приріст ОФВ<sub>1</sub> на візиті 2 становив 20,29±8,22 % у групі Arg16Arg, 9,91±3,23 % у групі Arg16Gly та 16,8±6,06 %

**Таблиця 2.** Показники ФЗД у пацієнтів із поліморфізмом Arg16Gly на момент включення в дослідження

Параметр	Показник ФЗД у групах дослідження			p
	Група Arg16Arg	Група Arg16Gly	Група Gly16Gly	
ОФВ <sub>1</sub> , %	44,58±3,74	54,03±3,32	50,77±3,16	0,193
ФЖЄЛ, %	66,92±4,33	79,75±3,51	76,59±2,73	0,050
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЄЛ	52,52±2,80	52,23±2,14	51,44±2,3	0,947

**Таблиця 3.** Показники ФЗД на візиті 2 у пацієнтів із поліморфізмом Arg16Gly

Параметр	Показник ФЗД у групах дослідження			p
	Група Arg16Arg	Група Arg16Gly	Група Gly16Gly	
ОФВ <sub>1</sub> , %	52,52±4,18	59,08±3,42	55,88±3,32	0,480
ФЖЄЛ, %	76,84±4,76	87,36±3,12	84,8±2,61	0,110
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЄЛ	53,09±2,34	53,1±2,05	50,82±2,29	0,697

**Таблиця 4.** Показники ФЗД на візиті 3 у пацієнтів із поліморфізмом Arg16Gly

Параметр	Показник ФЗД у групах дослідження			p
	Група Arg16Arg	Група Arg16Gly	Група Gly16Gly	
ОФВ <sub>1</sub> , %	54,25±3,98	60,83±2,87	59,1±3,29	0,421
ФЖЄЛ, %	81,10±4,0	90,33±2,63	88,05±2,59	0,116
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЄЛ	51,78±2,77	52,42±1,87	52,32±2,07	0,980

**Таблиця 5.** Зворотність показників ФЗД на всіх візитах дослідження в пацієнтів із поліморфізмом Arg16Gly

Параметр	Показник ФЗД у групах дослідження			p
	Група 1	Група 2	Група 3	
ΔОФВ1% <sub>2</sub> , мл	20,29±8,22	9,91±3,23	16,8±6,06	0,430
ΔОФВ1% <sub>3</sub> , мл	26,13±7,1	17,33±4,96	23,01±6,72	0,616
ΔФЖЄЛ% <sub>2</sub> , мл	18,56±8,87	10,34±2,29	12,22±2,86	0,440
ΔФЖЄЛ% <sub>3</sub> , мл	29,48±8,18	15,69±2,86	15,38±2,58	0,053

у групі Gly16Gly ( $p=0,43$ ), а відносний приріст ФЖЄЛ – 18,56±8,87 % у групі Arg16Arg, 10,34±2,29 % у групі Arg16Gly та 12,22±2,86 % у групі Gly16Gly ( $p=0,44$ ).

Відносний приріст ОФВ<sub>1</sub> на візиті 3 становив 26,13±7,1 % у групі Arg16Arg, 17,33±4,96 % у групі Arg16Gly та 23,01±6,72 % у групі Gly16Gly ( $p=0,616$ ), а відносний приріст ФЖЄЛ – 29,48±8,18 % у групі Arg16Arg, 15,69±2,86 % у групі Arg16Gly та 15,38±2,58 % у групі Gly16Gly ( $p=0,053$ ) (табл. 5). Ми можемо спостерігати різницю на рівні тенденції у відносному покращенні показника ФЖЄЛ між досліджуваними групами. Група Arg16Arg мала найкращий приріст ФЖЄЛ порівняно з двома іншими групами.

## Висновки

1. Поліморфізм гена ADRB2 впливає на ФЗД у пацієнтів із ХОЗЛ. Зокрема, генотип Arg16Arg був пов'язаний із найнижчими показниками ФЖЄЛ на всіх візитах дослідження.
2. Комбінація тіотропію/олодатеролу виявилася ефективною в покращенні ФЗД у пацієнтів із різними генотипами гена ADRB2, що було продемонстровано значущим приростом ОФВ<sub>1</sub> і ФЖЄЛ у всіх досліджуваних групах протягом періоду участі в дослідженні.
3. Група Arg16Arg мала кращий приріст ФЖЄЛ на рівні тенденції, що становив 29,48±8,18 %, порівняно з групами Arg16Gly (15,69±2,86 %) та Gly16Gly (15,38±2,58 %).

## ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ / INFORMATION ABOUT AUTHORS

### Мостовой Юрій Михайлович

Завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

Д-р мед. наук, професор.

96, Хмельницьке шосе, м. Вінниця, 21029, Україна.

ORCID iD: [orcid.org/0000-0002-7041-1230](https://orcid.org/0000-0002-7041-1230)

### Слепченко Наталія Степанівна

Доцент кафедри пропедевтики внутрішньої медицини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

Канд. мед. наук.

96, Хмельницьке шосе, м. Вінниця, 21029, Україна.

ORCID iD: [orcid.org/0000-0003-1656-0232](https://orcid.org/0000-0003-1656-0232)

### Дмитрієв Костянтин Дмитрович

Аспірант кафедри пропедевтики внутрішньої медицини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

96, Хмельницьке шосе, м. Вінниця, 21029, Україна.

ORCID iD: [orcid.org/0000-0003-2269-6291](https://orcid.org/0000-0003-2269-6291)

### Mostovoy Yuriy Mykhailovych

Head, Department of the propedeutics of internal medicine, Vinnytsia national medical university named after M.I. Pyrogov.

MD, professor.

96, Khmelnytskyi highway, Vinnytsia, 21029, Ukraine.

ORCID iD: [orcid.org/0000-0002-7041-1230](https://orcid.org/0000-0002-7041-1230)

### Slepchenko Nataliia Stepanivna

Associate professor, Department of the propedeutics of internal medicine, Vinnytsia national medical university named after M.I. Pyrogov.

PhD.

96, Khmelnytskyi highway, Vinnytsia, 21029, Ukraine.

ORCID iD: [orcid.org/0000-0003-1656-0232](https://orcid.org/0000-0003-1656-0232)

### Dmytriiev Kostiantyn Dmytrovych

PhD student, Department of the propedeutics of internal medicine, Vinnytsia national medical university named after M.I. Pyrogov.

96, Khmelnytskyi highway, Vinnytsia, 21029, Ukraine.

ORCID iD: [orcid.org/0000-0003-2269-6291](https://orcid.org/0000-0003-2269-6291)

## КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ / CORRESPONDENCE TO

### Дмитрієв Костянтин Дмитрович

96, Хмельницьке шосе, м. Вінниця, 21029, Україна.

E-mail: [kostya011993@gmail.com](mailto:kostya011993@gmail.com)

DOI: [10.32902/2663-0338-2022-2-29-34](https://doi.org/10.32902/2663-0338-2022-2-29-34)

## Література

1. Дмитрієв К.Д. Вплив лікування комбінацією тіотропію/олодатеолу на показники якості життя у пацієнтів з ХОЗЛ. *Астма та алергія*. 2021; 3: 36-42. doi: 10.31655/2307-3373-2021-3-36-42.
2. Mostovoy Yu.M., Slepchenko N.S., Dmytriiev K.D. Вплив генетичних факторів на розвиток та перебіг хронічного обструктивного захворювання легень. *Укр. пульмон. журнал*. 2018; 3: 52-58. doi: 10.31215/2306-4927-2018-101-3-52-58.
3. Mostovoy Yu.M., Dmytriiev K.D., Slepchenko N.S. Вплив базисної комбінованої бронхолітичної терапії на перебіг ХОЗЛ: результати міжнародних досліджень та регіонального субаналізу. *Укр. пульмон. журнал*. 2020; 4: 27-29. doi: 10.31215/2306-4927-2020-110-4-27-29.
4. Mostovoy Yu.M., Dmytriiev K.D., Slepchenko N.S. Клініко-функціональна оцінка перебігу ХОЗЛ у пацієнтів із різною зворотною бронхіальною обструкцією. *Астма та алергія*. 2020; 4: 25-30. doi: 10.31655/2307-3373-2020-4-25-30.
5. Mostovoy Yu.M., Dmytriiev K.D., Slepchenko N.S. Вплив комбінації тіотропію/олодатеолу на функцію зовнішнього дихання у хворих на ХОЗЛ у реальній клінічній практиці. *Укр. пульмон. журнал*. 2021; 29 (3): 28-30. doi: 10.31215/2306-4927-2021-29-3-28-30.
6. Дмитрієв К.Д., Mostovoy Yu.M., Slepchenko N.S., Синчук Н.І. Особливості перебігу ХОЗЛ у пацієнтів з різними алелями A46G (rs1042713) гена ADRB2. *Укр. пульмон. журнал*. 2021; 29 (4): 30-34. doi: 10.31215/2306-4927-2021-29-4-30-34.
7. BOLD. Burden of Obstructive Lung Disease Initiative Webpage, published by Imperial College London. Available at: <https://www.boldstudy.org>.
8. Dmytriiev K., Mostovoy Yu., Slepchenko N., Dmytriiev D. Reversibility at pulmonary function tests: can it have implications in patients with COPD? *Eur. Respir. J.* 2021; 58: PA3836. doi: 10.1183/13993003.congress-2021.PA3836.
9. 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): 117-71. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61682-2.
10. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Available at: [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).
11. Hizawa N., Makita H., Nasuhara Y., et al. Beta2-adrenergic receptor genetic polymorphisms and short-term bronchodilator responses in patients with COPD. *Chest*. 2007 Nov; 132 (5): 1485-92. doi: 10.1378/chest.07-1103. Epub 2007 Sep 21. PMID: 17890463.
12. Karimi L., Lahousse L., Ghanbari M., et al.  $\beta_2$ -adrenergic receptor (ADRB2) gene polymorphisms and risk of COPD exacerbations: the Rotterdam study. *J. Clin. Med.* 2019 Nov 1; 8 (11): 1835. doi: 10.3390/jcm8111835. PMID: 31683975; PMCID: PMC6912270.
13. Kim W.J., Oh Y.M., Sung J., et al. 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.
14. Lamprecht B., McBurnie M.A., Vollmer W.M., et al. COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study. *Chest*. 2011; 139 (4): 752-63. doi: 10.1378/chest.10-1253.
15. Lopez A.D., Shibuya K., Rao C., et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur. Respir. J.* 2006; 27 (2): 297-412. doi: 10.1183/09031936.06.00025805.
16. Mostovoy Yu., Dmytriiev K., Slepchenko N. Features of the COPD course in patients with different alleles of C79G (rs1072714) of ADRB2 gene. *Biomedical and Biosocial Anthropology*. 2021; 42: 39-43. doi: 10.31393/bba42-2021-07.
17. Sidorov A., Mostovoy Yu., Slepchenko N., Dmytriiev K., Dobrovanov O. Optimisation of adherence to COPD treatment: what results can be achieved? *Lekarsky Obzor*. 2021; 70 (4): 156-160.
18. Silverman E.K. Genetics of COPD. *Annu. Rev. Physiol.* 2020 Feb 10; 82: 413-431. doi: 10.1146/annurev-physiol-021317-121224. Epub 2019 Nov 15. PMID: 31730394; PMCID: PMC7193187. doi: 10.1146/annurev-physiol-021317-121224.
19. 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: 10.12955/cbup.v6.1278.
20. Vacca G., Schwabe K., Dück R., Hlawa H.P., Westphal A., Pabst S., Grohé C., Gillissen A. Polymorphisms of the beta2 adrenoceptor gene in chronic obstructive pulmonary disease. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2009 Feb; 3 (1): 3-10. doi: 10.1177/1753465809102553. PMID: 19293197.

## References

1. Dmytriiev K.D. Vplyv likuvannya kombinatsiieiu tiotropiiu/olodaterolu na pokaznyky yakosti zhyttia u patsiiientiv z KhOZL. *Astma ta alerhiia*. 2021; 3: 36-42. doi: 10.31655/2307-3373-2021-3-36-42.
2. Mostovoy Yu.M., Slepchenko N.S., Dmytriiev K.D. Vplyv henetychnykh faktoriv na rozvytok ta perebih khronichnoho obstruktyvnoho zakhvoriuvannya lehen. *Ukr. pulmon. zhurnal*. 2018; 3: 52-58. doi: 10.31215/2306-4927-2018-101-3-52-58.
3. Mostovoy Yu.M., Dmytriiev K.D., Slepchenko N.S. Vplyv bazysnoi kombinovanoi bronholitychnoi terapii na perebih KhOZL: rezultaty mizhnarodnykh doslidzhen ta rehionalnoho subanalizu. *Ukr. pulmon. zhurnal*. 2020; 4: 27-29. doi: 10.31215/2306-4927-2020-110-4-27-29.
4. Mostovoy Yu.M., Dmytriiev K.D., Slepchenko N.S. Kliniko-funksionalna otsinka perebihu KhOZL u patsiiientiv iz riznoiu zvorotnistiu bronkhialnoi obstruktsii. *Astma ta alerhiia*. 2020; 4: 25-30. doi: 10.31655/2307-3373-2020-4-25-30.
5. Mostovoy Yu.M., Dmytriiev K.D., Slepchenko N.S. Vplyv kombinatsii tiotropiiu/olodaterolu na funktsiiu zovnishnoho dykhannia u khvorykh na KhOZL u realnii klinichnii praktysi. *Ukr. pulmon. zhurnal*. 2021; 29 (3): 28-30. doi: 10.31215/2306-4927-2021-29-3-28-30.
6. Dmytriiev K.D., Mostovoy Yu.M., Slepchenko N.S., Sinchuk N.I. Osoblyvosti perebihu KhOZL u patsiiientiv z riznymy aleliami A46G (rs1042713) hena ADRB2. *Ukr. pulmon. zhurnal*. 2021; 29 (4): 30-34. doi: 10.31215/2306-4927-2021-29-4-30-34.
7. BOLD. Burden of Obstructive Lung Disease Initiative Webpage, published by Imperial College London. Available at: <https://www.boldstudy.org>.
8. Dmytriiev K., Mostovoy Yu., Slepchenko N., Dmytriiev D. Reversibility at pulmonary function tests: can it have implications in patients with COPD? *Eur. Respir. J.* 2021; 58: PA3836. doi: 10.1183/13993003.congress-2021.PA3836.
9. 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): 117-71. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61682-2.
10. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Available at: [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).
11. Hizawa N., Makita H., Nasuhara Y., et al. Beta2-adrenergic receptor genetic polymorphisms and short-term bronchodilator responses in patients with COPD. *Chest*. 2007 Nov; 132 (5): 1485-92. doi: 10.1378/chest.07-1103. Epub 2007 Sep 21. PMID: 17890463.
12. Karimi L., Lahousse L., Ghanbari M., et al.  $\beta_2$ -adrenergic receptor (ADRB2) gene polymorphisms and risk of COPD exacerbations: the Rotterdam study. *J. Clin. Med.* 2019 Nov 1; 8 (11): 1835. doi: 10.3390/jcm8111835. PMID: 31683975; PMCID: PMC6912270.
13. Kim W.J., Oh Y.M., Sung J., et al. 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.
14. Lamprecht B., McBurnie M.A., Vollmer W.M., et al. COPD in never smokers: results from the population-base burden of obstructive lung disease study. *Chest*. 2011; 139 (4): 752-63. doi: 10.1378/chest.10-1253.
15. Lopez A.D., Shibuya K., Rao C., et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur. Respir. J.* 2006; 27 (2): 297-412. doi: 10.1183/09031936.06.00025805.
16. Mostovoy Yu., Dmytriiev K., Slepchenko N. Features of the COPD course in patients with different alleles of C79G (rs1072714) of ADRB2 gene. *Biomedical and Biosocial Anthropology*. 2021; 42: 39-43. doi: 10.31393/bba42-2021-07.
17. Sidorov A., Mostovoy Yu., Slepchenko N., Dmytriiev K., Dobrovanov O. Optimisation of adherence to COPD treatment: what results can be achieved? *Lekarsky Obzor*. 2021; 70 (4): 156-160.
18. Silverman E.K. Genetics of COPD. *Annu. Rev. Physiol.* 2020 Feb 10; 82: 413-431. doi: 10.1146/annurev-physiol-021317-121224. Epub 2019 Nov 15. PMID: 31730394; PMCID: PMC7193187. doi: 10.1146/annurev-physiol-021317-121224.
19. 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: 10.12955/cbup.v6.1278.
20. Vacca G., Schwabe K., Dück R., Hlawa H.P., Westphal A., Pabst S., Grohé C., Gillissen A. Polymorphisms of the beta2 adrenoceptor gene in chronic obstructive pulmonary disease. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2009 Feb; 3 (1): 3-10. doi: 10.1177/1753465809102553. PMID: 19293197.