

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

АСОЦІАЦІЯ ПОЛІМОРФНОГО ВАРІАНТА ГЕНА *ADRB2* (C79G) З РОЗВИТКОМ ТА ПЕРЕБІГОМ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

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

АСОЦІАЦІЯ ПОЛІМОРФНОГО ВАРІАНТА ГЕНА *ADRB2* (C79G) С РОЗВИТКОМ І ТЕЧЕННЯМ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАБОЛЕВАННЯ ЛЕГКИХ

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

Резюме

Целью работы было изучение возможных ассоциаций полиморфных вариантов генов *ADRB2* (A46G) (*rs1042713*), *ADRB2* (C79G) (*rs1042714*), *NR3C1* (C646G) (*rs41423247*), *MDR1* (C3435T) (*rs1045642*) с риском развития и тяжестью течения хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) у пациентов с наличием и без наличия ожирения.

Материал и методы. Было обследовано 100 пациентов с ХОЗЛ в возрасте от 40 до 87 лет, сопутствующее ожирение было выявлено у 48 человек, 52 пациента ожирения не имели. Контрольная группа составила 40 человек.

Результаты. Была выявлена ассоциация полиморфного варианта GG гена *ADRB2* (C79G) с риском развития ХОЗЛ [$\chi^2=6,38$; $p=0,012$; OR=2,96 (95% CI:1,24–7,06)], полиморфного варианта CG гена *ADRB2* (C79G) с риском развития ожирения [$\chi^2=7,97$, $p=0,0048$, OR=3,44 (95%CI:1,44–8,26)]. Увеличение индекса массы тела, процент содержания жира, уровень висцерального жира у больных ХОЗЛ с ожирением по сравнению с пациентами с ХОЗЛ без ожирения сопровождалось одновременным ростом показателей мышечной массы только при наличии аллеля G гена *ADRB2* (C79G) в гомо- или гетерозиготном состоянии. Улучшение функции внешнего дыхания, которое проявлялось увеличением показателей ОФВ₁, ОФВ₁/ФЖЕЛ и ОФВ₁/ОФВ₀, отмечалось только при генотипе CG гена *ADRB2* (C79G). У пациентов с ХОЗЛ без ожирения полиморфный вариант GG гена *ADRB2* (C79G) был ассоциирован с негативной динамикой CAT [$\chi^2=5,06$; $p=0,0245$] и негативной и нулевой динамикой индекса BODE [$\chi^2=15,57$; $p=0,0001$].

Выводы. При исследовании частот полиморфных вариантов генов *ADRB2* (A46G и C79G), *NR3C1* (C646G), *MDR1* (C3435T) у пациентов с ХОЗЛ с ожирением и без ожирения достоверные ассоциации с развитием и течением заболевания были выявлены только для полиморфного варианта (C79G) гена *ADRB2*.

Ключевые слова: хроническое обструктивное заболевание легких, ожирение, полиморфные генетические маркеры, *ADRB2* (A46G и C79G), *NR3C1* (C646G), *MDR1* (C3435T).

Укр. пульмонолог. журнал. 2015, № 3, С. 25–30.

Горovenko Наталія Григорівна
ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини
Національної академії медичних наук України»
Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика
Член-кореспондент НАМН України, професор
9, Дорогожичька, м. Київ, 04112, Україна
Tel.: 380 44 205-48-13, medgen2010@ukr.net

ASSOCIATION OF POLYMORPHIC VARIANT OF THE GENE *ADRB2* (C79G) WITH THE DEVELOPMENT AND COURSE OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

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

Abstract

The aim was to study the possible associations of polymorphic variants of genes *ADRB2* (A46G) (*rs1042713*), *ADRB2* (C79G) (*rs1042714*), *NR3C1* (C646G) (*rs41423247*), *MDR1* (C3435T) (*rs1045642*) with the risk of development and severity of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in patients with or without the obesity.

Material and methods. 100 patients with COPD aged 40 to 87 years were enrolled. Concomitant obesity was detected in 48 patients, no obesity — in 52 patients. The control group consisted of 40 subjects.

Results. The association was revealed between polymorphic gene variant GG *ADRB2* (C79G) and risk of COPD development [$\chi^2=6,38$, $p=0,012$; OR=2,96 (95%CI:1,24–7,06)], and between polymorphic variant gene CG *ADRB2* (C79G) and risk for obesity [$\chi^2=7,97$, $p=0,0048$, OR=3,44 (95%CI:1,44–8,26)]. The increase in body mass index, body fat ratio, visceral fat level in obese patients with COPD compared to non-obese patients with COPD were accompanied by simultaneous increase of muscle performance only in the presence of G allele of the gene *ADRB2* (C79G) in homo- or heterozygous state. Improvement of lung function (increase in FEV₁, FEV₁/FVC and FEV₁/OFV₆) was noted only in CG genotype gene *ADRB2* (C79G) patients. In patients with COPD without obesity polymorphic variant gene GG *ADRB2* (C79G) was associated with negative change in CAT score [$\chi^2=5,06$; $p=0,0245$] and negative or zero change in BODE index [$\chi^2=15,57$; $p=0,0001$].

Conclusions. Evaluating the frequency of polymorphic variants of genes *ADRB2* (A46G and C79G), *NR3C1* (C646G), *MDR1* (C3435T) in COPD obese/non-obese patients a significant association with the development and course of the disease was detected only for a polymorphic variant (C79G) of gene *ADRB2*.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, obesity, polymorphic genetic markers, *ADRB2* (A46G and C79G), *NR3C1* (C646G), *MDR1* (C3435T).

Ukr. Pulmonol. J. 2015; 3: 25–30.

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

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) — складний патологічний стан, для якого характерне зростання поширеності, значне погіршення якості життя, складність прогнозування перебігу захворювання, висока частота супутньої патології, в тому числі надмірної маси тіла та ожиріння. Ожиріння в XXI столітті набуло характер епідемії, негативні наслідки якої розглядають в контексті ризику розвитку патології серцево-судинної, ендокринної та інших систем, проте останнім часом роз-

глядається і «парадокс ожиріння». Зокрема, в метааналізах було доведено вищий рівень виживаності пацієнтів з ХОЗЛ та надмірною масою тіла і ожирінням у порівнянні з пацієнтами з ХОЗЛ з нормальною і низькою масою тіла [1–3]. Одним із перспективних підходів до розшифровки механізмів різнонаправленого впливу надмірної маси тіла на стан пацієнтів є дослідження поліморфних генетичних маркерів, асоційованих з ожирінням [3–6]. Дослідження поліморфних генетичних маркерів, асоційованих з ризиком розвитку патологічних станів, є одним із перспективних підходів до створення системи індивідуального прогнозування перебігу захворювання,

тому предметом нашого дослідження було вивчення можливих асоціацій поліморфних варіантів генів *ADRB2* (A46G та C79G), *NR3C1* (C646G), *MDR1* (C3435T) з ризиком розвитку та тяжкістю перебігу хронічного обструктивного захворювання легень у пацієнтів з наявністю і без наявності ожиріння.

Матеріали та методи дослідження

В дослідження були включені 100 пацієнтів з ХОЗЛ віком від 40 до 87 років, (середній вік — $(62,42 \pm 1,32)$ роки), середня тривалість захворювання ($10,61 \pm 0,64$) роки. Розподіл за статтю: чоловіки — 86 осіб, жінки — 14 осіб. Статус куріння: 28 пацієнтів ніколи не курили, стаж куріння серед 72 пацієнтів, які курили, ($24,28 \pm 3,11$) 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 $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 0,7$ і наявністю II та III ступеню бронхіальної обструкції згідно із спірометричною класифікацією GOLD 2010; належність до B, C, D групи за класифікацією GOLD 2011. Критерії виключення: IV ступінь бронхіальної обструкції; потреба тривалої оксигенотерапії; наявність супутньої патології або в стадії загострення, або з ускладненнями.

Спірометрію проводили усім обстежуваним за допомогою комп'ютерного спірографа "BTL-Spiro Pro" (Великобританія). Бронходилатаційний тест проводили з β_2 -агоністом короткої дії сальбутамолом 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].

Контрольну групу склали 40 осіб, у яких не було виявлено ознак захворювання після проведення спірометрії та інших лабораторних досліджень згідно критеріям діагнозу ХОЗЛ. За віковим і статевим складом між групами хворих і практично здорових осіб достовірної різниці не було.

Індекс маси тіла (ІМТ) визначався за формулою: $ІМТ = m/h^2$, де m —маса тіла (кг), а h —зріст (м). Оцінка маси тіла і ступеня ожиріння проводилася за класифікацією ВООЗ (1997): нормальна маса тіла — $ІМТ = 19-24,9$ кг/м², надмірна маса тіла — $ІМТ = 25-29,9$ кг/м², ожиріння I ступеня — $ІМТ = 30-34,9$ кг/м², II ступеня — $ІМТ = 35-39,9$ кг/м², III ступеня — $ІМТ \geq 40$ кг/м². Всі пацієнти підписали інформовану згоду про участь у дослідженні, на проведення дослідження було отримано дозвіл етичного комітету.

Для молекулярно-генетичних досліджень геномну ДНК виділяли з периферійної крові. Генотипування за поліморфними варіантами A46G (*rs1042713*) та C79G (*rs1072714*) гена *ADRB2* проводили за протоколом Martinez F.D. et al [12], поліморфного варіанту C646G (*rs41423247*) гена *NR3C1* за протоколом Fleury I. et al. [13],

поліморфного варіанту C3435T гена *MDR1* (*rs1045642*) за протоколом Turgut S. et al [14].

Статистичну обробку отриманих результатів виконували з використанням пакету прикладних програм Statistica 10.0 StatSoft Inc. Для оцінки розподілу генотипів і алелів між групами використовували двосторонній тест Пірсона χ^2 та величину відношення шансів (OR) у межах 95% довірчого інтервалу (CI). Ген-генну взаємодію оцінювали за допомогою програми мультифакторної просторової редукції (MDR, v.3.0.2). Статистична значимість визначалась з використанням 1000-кратного тесту перестановки (MDR, v.1.0 Beta 2).

Результати та їх обговорення

За результатами проведених досліджень було визначено частоти поліморфних варіантів генів *ADRB2* (A46G та C79G), *NR3C1* (C646G), *MDR1* (C3435T) у хворих на ХОЗЛ та в групі контролю (рис.1).

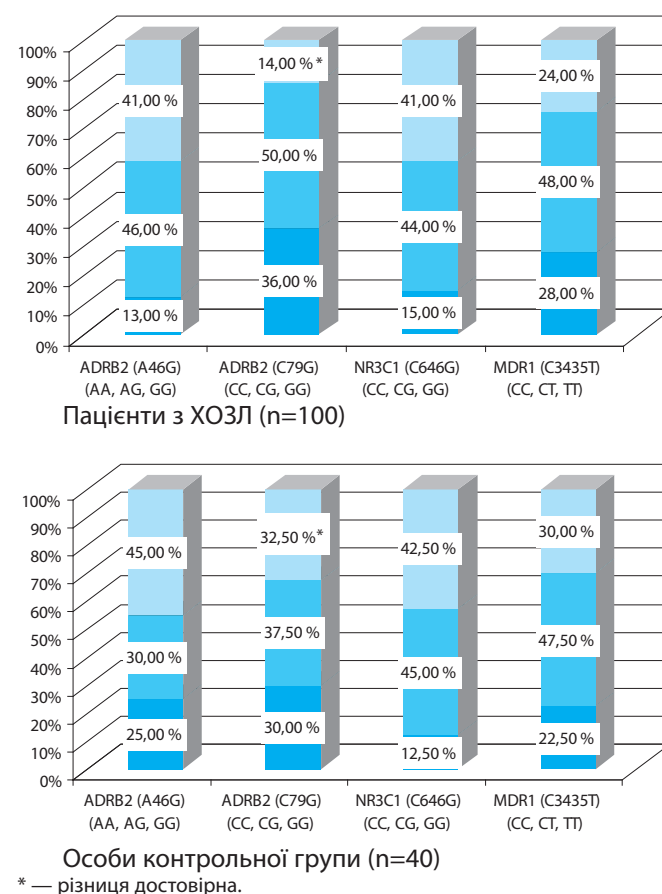


Рис. 1. Частоти поліморфних варіантів генів *ADRB2* (A46G та C79G), *NR3C1* (C646G), *MDR1* (C3435T) у хворих на ХОЗЛ та в групі контролю.

З досліджених поліморфних варіантів було виявлено достовірну різницю лише частоти генотипу GG за геном *ADRB2* (C79G) у пацієнтів з ХОЗЛ у порівнянні з групою контролю [$\chi^2 = 6,38$, $p = 0,012$, $OR = 2,96$ (95% CI: 1,24–7,06)], частота генотипу GG складала 14,00% у пацієнтів з ХОЗЛ і 32, 50% в контрольній групі, ризик розвитку ХОЗЛ для носіїв генотипу GG був підвищений майже в 3 рази (таблиця 1).

Таблиця 1

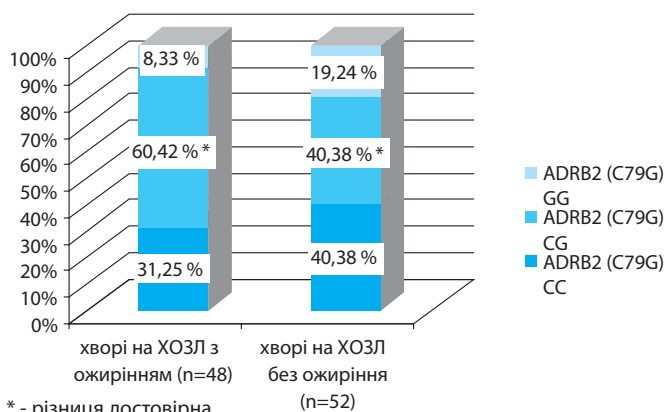
Частота генотипів за поліморфним варіантом C79G гена ADRB2 (rs1042714) у хворих на ХОЗЛ та в групі контролю

Ген	Гено-тип	Хворі на ХОЗЛ n = 100		Група контролю n = 40		χ^2	OR	95%CI	P
		n	%	n	%				
ADRB2 (C79G)	CC	36	36,00	12	30,00	0,46	1,31	0,60-2,90	0,499
	CG	50	50,00	15	37,50	1,79	1,67	0,79-3,53	0,180
rs1042714	GG	14	14,00	13	32,50	6,28	2,96	1,24-7,06	0,012*

* — різниця достовірна.

Серед поліморфних генетичних маркерів, асоційованих з ризиком виникнення, тяжкістю перебігу та ефективністю лікування ХОЗЛ за даними багатьох дослідників саме поліморфні варіанти гена ADRB2 посідають одне з перших місць [15], показано асоціацію ряду генетичних поліморфних маркерів, зокрема, і ADRB2, зі ступенем ремоделювання дихальних шляхів та фенотипом ХОЗЛ [16], проте однозначної думки щодо ролі поліморфних варіантів A46G та C79G гена ADRB2 у розвитку ХОЗЛ поки що немає, що може бути пов'язано з поліетнічним складом обстежених груп. Наші дослідження виявили, що наявність генотипу GG за геном ADRB2 (C79G) у пацієнтів з ХОЗЛ асоційована з ризиком виникнення захворювання для населення України.

За індексом маси тіла пацієнти з ХОЗЛ були розподілені на 2 підгрупи: з ожирінням — індекс маси тіла дорівнював або був більшим за 30, та без ожиріння — індекс маси тіла був меншим за 30. При аналізі даних була виявлена достовірна різниця в частоті гетерозиготного генотипу CG за геном ADRB2 (C79G) у пацієнтів з ХОЗЛ та ожирінням у порівнянні з групою пацієнтів з ХОЗЛ без ожиріння [$\chi^2=4,01$, $p=0,045$, $OR=2,25$ (95 % CI: 1,01–5,02)], частота генотипу CG склала 60,42% у пацієнтів з ХОЗЛ та ожирінням та 40,38% у пацієнтів з ХОЗЛ без ожиріння (рис. 2).



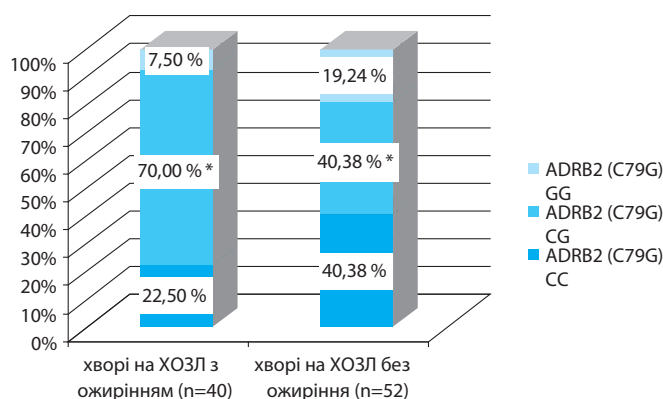
* - різниця достовірна.

Рис. 2. Частота генотипів за поліморфним варіантом C79G гена ADRB2 (rs1042714) у пацієнтів з ХОЗЛ з ожирінням та без ожиріння.

Наші результати підтверджують висновки Monroe M.B. et al., 2001, Masuo K. et al., 2011, Zhang H. et al., 2014 та інших про асоціацію саме зазначеного нами

поліморфного варіанта з розвитком ожиріння, що пояснюється участю симпатичної нервової системи, в тому числі і β -адренорецепторів, у регуляції витрат енергії і, як наслідок, в контролі маси тіла [17–20]. В нашому дослідженні гетерозиготний генотип CG за геном ADRB2(C79G) в 2,25 рази частіше зустрічався у хворих на ХОЗЛ з ожирінням, ніж у пацієнтів з ІМТ менше 30 за класифікацією ВООЗ [$\chi^2=4,01$, $p=0,045$, $OR=2,25$ (95 % CI: 1,01–5,02)], частота генотипу CG склала 40,38 % у пацієнтів з ХОЗЛ без ожиріння та 60,42 % у пацієнтів з ХОЗЛ та ожирінням.

З 48 хворих на ХОЗЛ з ожирінням 40 осіб стверджували, що ожиріння у них розвинулось після діагностування захворювання та початку лікування ХОЗЛ. Частоти генотипів за поліморфним варіантом C79G гена ADRB2 (rs1042714) у цих хворих склали 22,50% (CC), 70,00% (CG), 7,50% (GG) у порівнянні з частотами 40,38% (CC), 40,38% (CG), 19,24% (GG) у пацієнтів з ХОЗЛ без ожиріння (рис. 3).



* — різниця достовірна.

Рис. 3. Частота генотипів за поліморфним варіантом C79G гена ADRB2 (rs1042714) у пацієнтів з ХОЗЛ з ожирінням, що розвинулось після дебюту захворювання, та без ожиріння.

У пацієнтів з ХОЗЛ та ожирінням, що розвинулось після дебюту захворювання, була виявлена достовірна різниця в частоті гетерозиготного генотипу CG за геном ADRB2 (C79G) на противагу групи пацієнтів з ХОЗЛ без ожиріння [$\chi^2=7,97$, $p=0,0048$, $OR=3,44$ (95 % CI: 1,44–8,26)], частота генотипу CG склала 70,00 % у пацієнтів з ХОЗЛ і ожирінням, у пацієнтів з ХОЗЛ з ожирінням, що розвинулось після дебюту захворювання та 40,38 % у пацієнтів з ХОЗЛ без ожиріння.

При аналізі динаміки індексу BODE було виявлено високодостовірну різницю в показниках стану хворих до і після лікування в залежності від генотипу за геном ADRB2 (C79G) у пацієнтів з ХОЗЛ з ожирінням та без ожиріння. У пацієнтів з ХОЗЛ без ожиріння позитивна динаміка індексу BODE була асоційована з наявністю генотипу CC та CG, тоді як у осіб з негативною динамікою індексу BODE в 85,71 % випадків виявили GG за геном ADRB2 (C79G), різниця достовірна [$\chi^2=15,57$, $p=0,0001$].

Моделі ген-генної взаємодії за показниками динаміки індексу BODE у пацієнтів з ожирінням та без ожиріння

Комбінації локусів у моделі	Точність моделі, %	Відтвореність моделі
<i>ADRB2</i> (C79G)	90,68%	10/10
<i>MDR1</i> (C3435T), <i>ADRB2</i> (C79G)	97,87%	10/10
<i>MDR1</i> (C3435T), <i>ADRB2</i> (C79G), <i>NR3C1</i> (C646G)	82,61%	9/10
<i>MDR1</i> (C3435T), <i>ADRB2</i> (A46G), <i>ADRB2</i> (C79G), <i>NR3C1</i> (C646G)	80,43%	10/10

При аналізі ген-генної взаємодії за допомогою програми MDR 3.0.2 в режимі всебічного пошуку при порівнянні генотипів пацієнтів з ХОЗЛ без ожиріння з позитивною та негативною динамікою індексу BODE найбільш значущим і високодостовірним виявився поліморфний маркер *ADRB2* (C79G) — внесок його склав 47,62 %. Внесок інших маркерів — *ADRB2* (A46G), *MDR1* (C3435T), *NR3C1* (C646G), становив 35,23 %, 7,18 %, 2,42 % відповідно. При аналізі динаміки CAT у пацієнтів з ХОЗЛ без ожиріння виявлено достовірну асоціацію негативної динаміки CAT з наявністю генотипу GG за геном *ADRB2* (C79G) [$\chi^2=5,06$, $p=0,0245$].

При аналізі показників біоімпедансометрії (таблиця 2) у хворих на ХОЗЛ з ожирінням (група А) та без ожиріння (група Б) спостерігались достовірні відмінності у % вмісту жиру в організмі для осіб з генотипами CC і CG за геном *ADRB2* (C79G) на відміну від осіб з генотипом GG за цим же геном. Рівень вісцерального жиру у хворих на ХОЗЛ з ожирінням та без ожиріння достовірно відрізнявся між групами у носіїв усіх трьох генотипів.

У носіїв генотипів CG та GG спостерігались також достовірні відмінності показників м'язової маси між зазначеними групами пацієнтів. Так, у носіїв генотипу CG цей показник у групі А був на 27,8 % вищим, ніж у групі Б, а у носіїв генотипу GG збільшення показника м'язової маси у хворих на ХОЗЛ із ожирінням над такою у хворих на ХОЗЛ без ожиріння було менш істотним (на 17,8 %). У носіїв генотипу CC достовірної різниці показників м'язової маси між даними групами пацієнтів не було.

Зазначені зміни показників біоімпедансометрії супроводжувались відповідними змінами функції зовнішнього дихання у цих хворих. Зокрема, об'єм форсованого видиху за 1 с, а також співвідношення ОФВ₁/ФЖЕЛ та ОФВ₁/ОФВ₆ при ХОЗЛ із супутнім ожирінням та без нього вірогідно відрізнялись тільки у носіїв генотипів CC і CG (в групі А вони перевищували аналогічні величини в групі Б на 24,7 % і 18,7 %, на 24,2 % і 19,8 %, на 22,8 % і 14,7 % відповідно). У носіїв генотипу GG таких відмінностей не виявлено.

Отже, збільшення індексу маси тіла, відсотку вмісту жиру, рівню вісцерального жиру у хворих на ХОЗЛ із ожирінням супроводжувалось одночасним зростанням показників м'язової маси в порівнянні з хворими на ХОЗЛ без ожиріння тільки при наявності алелю G в гомозиготному стані. Однак при цьому покращання функції зовнішнього дихання з приєднанням ожиріння

Таблиця 2

Показники біоімпедансометрії та функції зовнішнього дихання залежно від C79G поліморфізму гена *ADRB2*

Показники	Генотип	Хворі на ХОЗЛ з ожирінням (група А) n _{CC} =15 n _{CG} =29 n _{GG} =4	Хворі на ХОЗЛ без ожиріння (група Б) n _{CC} =21 n _{CG} =21 n _{GG} =10	P _{A-B}
ІМТ, кг/м ²	CC	34,15±1,31	25,51±0,76	<0,001
	CG	34,48±0,77	22,99±0,68	<0,001
	GG	32,08±0,72	25,51±1,03	<0,01
% вмісту жиру в організмі	CC	31,42±1,77	20,15±1,81	<0,001
	CG	31,20±1,55	19,61±2,25	<0,001
	GG	27,15±0,85	24,92±3,40	>0,05
М'язова маса, кг	CC	62,49±2,90	56,17±2,02	>0,05
	CG	63,63±2,14	49,79±1,76	<0,001
	GG	62,58±2,80	53,12±2,88	<0,05
Рівень вісцерального жиру	CC	16,80±1,22	10,57±0,71	<0,001
	CG	15,59±0,63	10,48±0,73	<0,001
	GG	14,50±0,87	10,70±0,60	<0,05
Кісткова маса	CC	3,25±0,17	2,98±0,09	>0,05
	CG	3,32±0,09	2,66±0,10	<0,01
	GG	3,50±0,10	2,73±0,14	<0,05
% води в організмі	CC	48,65±2,21	58,68±1,54	<0,05
	CG	51,18±1,42	57,514±2,03	<0,05
	GG	53,35±2,33	50,53±4,37	>0,05
ОФВ ₁ , % від належного значення	CC	48,75±3,80	39,09±3,06	<0,05
	CG	45,76±2,51	38,56±2,24	<0,05
	GG	43,12±3,81	48,44±5,40	>0,05
ОФВ ₆ , л	CC	2,12±0,22	2,10±0,17	>0,05
	CG	1,90±0,12	2,00±0,11	>0,05
	GG	2,00±0,34	2,02±0,28	>0,05
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, % від належного значення	CC	66,52±1,48	53,54±2,44	<0,01
	CG	62,24±1,57	51,95±2,87	<0,01
	GG	60,61±3,91	62,20±3,06	>0,05
ОФВ ₁ /ОФВ ₆ , % від належного значення	CC	66,52±1,48	54,17±2,32	<0,01
	CG	59,95±2,29	52,25±2,79	<0,01
	GG	60,77±3,83	61,98±2,99	p _{CC} <0,05 p _{CG} <0,05

до ХОЗЛ, що проявляється збільшенням показників ОФВ₁, ОФВ₁/ФЖЕЛ та ОФВ₁/ОФВ₆, відзначалось тільки при генотипі CG.

Відомо, що хворі на ожиріння характеризуються комбінованим збільшенням як жирової так і нежирової маси [21]. Це спостереження є важливим з огляду на те, що показник м'язової маси є кращим предиктором виживання хворих на ХОЗЛ, ніж індекс маси тіла [22–24]. Хоча численні дослідження на теперішній час ще остаточно не поставили крапку у вирішенні цього питання, відома біологічна основа взаємозв'язку між м'язовою масою і виживанням хворих на ХОЗЛ. Зокрема, м'язова маса є значним резервуаром есенціальних амінокислот, необхідних для регенерації тканин [25]. Кращий розвиток м'язової маси також асоціюється з більшою м'язовою силою як додатковим предиктором виживаності [26]. Толерантність до фізичного навантаження є важливим предиктором виживання при численних хронічних захворюваннях [27], у т.ч. при ХОЗЛ [28].

Згідно таблиці 2 у осіб з генотипом СС істотно вищі показники ОФВ₁, ОФВ₁/ФЖЕЛ та ОФВ₁/ОФВ₆ у хворих на ХОЗЛ з ожирінням в порівнянні з такими за відсутності ожиріння, що не супроводжується паралельним збільшенням показників м'язової маси. Можливо поліпшення функції зовнішнього дихання у цих хворих залежить не від цього важливого предиктора, а від інших чинників, які потребують подальшого дослідження. З огляду на це заслуговує на увагу робота, присвячена вивченню одного з можливих механізмів впливу ожиріння на перебіг ХОЗЛ, що полягає в урівноваженні впливу ХОЗЛ на гіперінфляцію [29] як важливий прогностичний чинник при ХОЗЛ [30]. Показовим є той факт, що тривале зниження ОФВ₁ може сповільнюватися за збільшення індексу маси тіла у хворих на ХОЗЛ [31]. На основі результатів нашого дослідження вважаємо, що кращою терапевтичною стратегією при ХОЗЛ є збільшення м'язової маси, яке, можливо й обумовлює відомий з літератури так званий «парадокс ожиріння» у хворих із зазначеною патологією [32].

Не дивлячись на те, що біоімпедансометрія, на відміну від денситометрії, не є достатньо чутливим методом для визначення кісткової маси, варто відзначити вірогідні відмінності даного показника між пацієнтами з ХОЗЛ, яке перебігає на тлі ожиріння, та пацієнтами з ХОЗЛ і нормальним індексом маси тіла теж тільки за наявності генотипів СG та GG (кісткова маса була більшою в групі А в 1,25–1,3 рази). При цьому відсоток води в організмі був достовірно меншим в групі А за наявності генотипів СС та СG (на 17,1 % та 11 % відповідно). Деякі дослідники вважають, що ожиріння має захисний ефект щодо ризику розвитку остеопорозу. Зокрема, R.M. Berg et al. [33] показали, що всі антропометричні показники, у т.ч. індекс маси тіла та окружність талії, а також абдомінальна жирова тканина позитивно асоціюють з жорсткістю кістки в загальній популяції. Зменшення ж відсотку води в організмі хворих на ХОЗЛ з ожирінням у носіїв генотипів СG і GG у порівнянні з відповідними показниками у пацієнтів без ожиріння, ймовірно, відбувається теж внаслідок відносного збільшення сухої м'язової

маси. Таким чином, при дослідженні частот поліморфних варіантів генів *ADRB2* (A46G та C79G), *NR3C1* (C646G), *MDR1* (C3435T) у пацієнтів з ХОЗЛ з ожирінням та без ожиріння достовірні асоціації з розвитком і перебігом захворювання були виявлені тільки для поліморфного варіанта (C79G) гена *ADRB2*.

Висновки

При дослідженні частоти поліморфних варіантів генів *ADRB2* (A46G та C79G), *NR3C1* (C646G), *MDR1* (C3435T) у хворих на ХОЗЛ та в групі контролю було виявлено достовірну різницю частоти лише генотипу GG за геном *ADRB2* (C79G) у пацієнтів з ХОЗЛ у порівнянні з групою контролю.

Була виявлена достовірна різниця в частоті гетерозиготного генотипу CG за геном *ADRB2* (C79G) у пацієнтів з ХОЗЛ з ожирінням у порівнянні з групою пацієнтів з ХОЗЛ без ожиріння та у пацієнтів з ХОЗЛ з ожирінням, що розвинулось після дебюту захворювання, у порівнянні з групою пацієнтів з ХОЗЛ без ожиріння.

Хворі на ХОЗЛ без ожиріння з генотипом GG за геном *ADRB2* (C79G), за динамікою індексу BODE та показниками САТ мають достовірно нижчу ефективність лікування.

При гетерозиготному генотипі СG за геном *ADRB2* (C79G) наявність супутнього ожиріння у хворих на ХОЗЛ характеризується збільшенням м'язової маси тіла в порівнянні з відповідним показником у хворих на ХОЗЛ без ожиріння, що супроводжується покращанням функції зовнішнього дихання, зокрема вищими показниками ОФВ₁, ОФВ₁/ФЖЕЛ, ОФВ₁/ОФВ₆.

При гомозиготному генотипі GG за геном *ADRB2* (C79G) більша м'язова маса у хворих на ХОЗЛ з ожирінням порівняно з такою при ХОЗЛ без ожиріння не призводить до покращання функції зовнішнього дихання.

При гомозиготному генотипі СС за геном *ADRB2* (C79G) вищі показники функції зовнішнього дихання у хворих на ХОЗЛ з ожирінням не зумовлені вірогідним збільшенням м'язової маси щодо пацієнтів з нормальним індексом маси тіла.

ЛІТЕРАТУРА

1. Cao C. Body mass index and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis [Електронний ресурс] / C. Cao [et al.] // PLoS ONE. — 2012. — Vol. 7, № 8. — e43892. Режим доступу: doi: 10.1371/journal.pone.0043892.
2. Poulain M. The effect of obesity on chronic respiratory diseases: pathophysiology and therapeutic strategies [Text] / M. Poulain [et al.] // CMAJ: Canadian Medical Association Journal. — 2006. — Vol. 174, № 9. — P. 1293–1299.
3. O'Donnell, D.E. Effects of BMI on Static Lung Volumes in Patients With Airway Obstruction [Text] / D.E. O'Donnell [et al.] // Chest. — 2011. — Vol. 140, № 2. — P. 461–468.
4. Rauhio, A. Association of the FTO and ADRB2 genes with body composition and fat distribution in obese women [Text] / A. Rauhio [et al.] // Maturitas. — 2013. — Vol. 76, № 2. — P. 165–171.
5. Saliba, L. F. Obesity-related gene ADRB2, ADRB3 and GHRL polymorphisms and the response to a weight loss diet intervention in adult women [Text] / L. F. Saliba [et al.] // Genet Mol Biol. 2014. — Vol. 37, № 1. — P. 15–22.
6. Eisenach, J. H. Beta-Adrenoceptor Gene Variation and Intermediate Physiologic Traits: Prediction of Distant Phenotype [Text] / J. H. Eisenach, E. D. Wittwer // Experimental physiology. — 2010. — Vol. 95, № 7. — P. 757–764.
7. Spirometry for health care providers. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). — 2010. — 14 p.
8. 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
9. ATS Statement: guidelines for the six-minute walk test. American journal respiratory and critical care medicine [Text]. — 2002. — Vol. 166, № 1. — P. 111–117.

REFERENCES

1. Cao C, et al. Body mass index and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. PLoS ONE. 2012;7(8):e43892.
2. Poulain M, et al. The effect of obesity on chronic respiratory diseases: pathophysiology and therapeutic strategies. CMAJ: Canadian Medical Association Journal. 2006;174(9):1293–1299.
3. O'Donnell DE, et al. Effects of BMI on Static Lung Volumes in Patients With Airway Obstruction. Chest. 2011;140(2):461–468.
4. Rauhio A, et al. Association of the FTO and ADRB2 genes with body composition and fat distribution in obese women. Maturitas. 2013;76(2):165–171.
5. Saliba LF, et al. Obesity-related gene ADRB2, ADRB3 and GHRL polymorphisms and the response to a weight loss diet intervention in adult women. Genet Mol Biol. 2014;37(1):15–22.
6. Eisenach JH, Wittwer ED. Beta-Adrenoceptor Gene Variation and Intermediate Physiologic Traits: Prediction of Distant Phenotype. Experimental physiology. 2010;95(7):757–764.
7. Spirometry for health care providers. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). 2010;14 p.
8. 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
9. ATS Statement: guidelines for the six-minute walk test. American journal respiratory and critical care medicine. 2002;166(1):111–117.
10. Jones PW, et al. Development and first validation of the COPD Assessment Test. Eur. Respir. J. 2009;34(3):648–654.
11. 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.

10. 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.
11. 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.
12. Martinez, F. D. 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.
13. Fleury I. Characterization of Bcl polymorphism in the glucocorticoid receptor gene [Text] / I. Fleury [et al.] // *Clin. Chem.* — 2003. — Vol. 48, № 9. — P. 1528–1531.
14. Turgut, S. Genotype and allele frequency of human multidrug resistance (MDR1) gene C3435T polymorphism in Denizli province of Turkey [Text] / S. Turgut, G. Turgut, E. O. Atalay // *Mol. Biol. Rep.* — 2006. — Vol. 33, № 4. — P. 295–300.
15. Bossé, Y. Updates on the COPD gene list [Text] / Y. Bossé // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* — 2012. — № 7. — P. 607–631.
16. Kim, W. J. et al. Association of COPD candidate genes with computed tomography emphysema and airway phenotypes in severe COPD [Text] / W. J. Kim et al. // *Eur. Respir. J.* — 2011. — Vol. 37, № 1. — P. 39–43.
17. Zhang, H. Association of Gln27Glu and Arg16Gly Polymorphisms in Beta2-Adrenergic Receptor Gene with Obesity Susceptibility: A Meta-Analysis [Електронний ресурс] / H. Zhang, J. Wu, L. Yu // *PLoS One.* — 2014. — Vol. 9, № 6. — e100489. Режим доступу: 10.1371/journal.pone.0100489.
18. Monroe, M. B. Direct evidence for tonic sympathetic support of resting metabolic rate in healthy adult humans [Електронний ресурс] / M. B. Monroe [et al.] // *American Journal of Physiology.* — 2001. — Vol. 280, № 5. — E740–E744. Режим доступу: <http://ajpendo.physiology.org/content/280/5/E740.long>
19. Hagström-Toft, E. β -adrenergic regulation of lipolysis and blood flow in human skeletal muscle in vivo [Електронний ресурс] / E. Hagström-Toft [et al.] // *American Journal of Physiology.* — 1998. — Vol. 275, № 6. — E909–E916. Режим доступу: <http://ajpendo.physiology.org/content/275/6/E909.full>.
20. Masuo, K. Lambert, G.W. Relationships of adrenoceptor polymorphisms with obesity [Електронний ресурс] / K. Masuo, G.W. Lambert // *Obes.* — 2011. — 609485. Режим доступу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3092628/>
21. Poulain, M. et al. Metabolic and inflammatory profile in obese patients with chronic obstructive pulmonary disease [Text] / M. Poulain [et al.] // *Chron. Respir. Dis.* — 2008. — № 5. — P. 35–41.
22. Marquis, K. Mid-thigh muscle cross-sectional area is a better predictor of mortality than body mass index in patients with COPD [Text] / K. Marquis [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2002. — Vol. 166. — P.809–813.
23. Schols, A. M. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease [Text] / A. M. Schols [et al.] // *Am J Clin Nutr.* — 2005. — Vol. 82. — P. 53–59.
24. Vestbo, J. Body mass, fat-free body mass, and prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease from a random population sample: Findings from the Copenhagen City Heart Study [Text] / J. Vestbo [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2006. — Vol. 173. — P. 79–83.
25. Galesanu, R. G. Obesity in chronic obstructive pulmonary disease: is fatter really better? [Text] / R. G. Galesanu [et al.] // *Can. Respir. J.* — 2014. — Vol. 21, №5. — P. 297–301.
26. Swallow, E. B. Quadriceps strength predicts mortality in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease [Text] / E. B. Swallow [et al.] // *Thorax.* — 2007. — Vol. 62. — P. 115–120.
27. Myers, J. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing [Text] / J. Myers [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — Vol. 346. — P. 793–801.
28. Oga, T. Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease: Role of exercise capacity and health status [Text] / T. Oga [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2003. — Vol. 167. — P. 544–549.
29. Ora, J. Combined effects of obesity and COPD on dyspnea and exercise tolerance [Text] / J. Ora [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2009. — Vol. 180. — P. 964–971.
30. Casanova, C. Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease [Text] / C. Casanova [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2005. — Vol. 171. — P.591–597.
31. Celli, B. R. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: Results from the torch study [Text] / B. R. Celli [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2008. — Vol. 178. — P. 332–338.
32. Chittal, P. Obesity paradox: does fat alter outcomes in chronic obstructive pulmonary disease? [Text] / P. Chittal [et al.] // *COPD.* — 2015. — Vol. 12, № 1. — P. 14–18.
33. Berg, R. M. Positive Association Between Adipose Tissue and Bone Stiffness [Text] / R. M. Berg [et al.] // *Calcif. Tissue Int.* — 2015. — Vol. 97, № 1. — P. 40–49.
12. 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.
13. Fleury I, et al. Characterization of Bcl polymorphism in the glucocorticoid receptor gene. *Clin. Chem.* 2003;48(9):1528–1531.
14. 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.
15. Bossé Y. Updates on the COPD gene list. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2012;7:607–631.
16. Kim WJ, et al. Association of COPD candidate genes with computed tomography emphysema and airway phenotypes in severe COPD. *Eur. Respir. J.* 2011;37(1):39–43.
17. Zhang H, Wu J, Yu L. Association of Gln27Glu and Arg16Gly Polymorphisms in Beta2-Adrenergic Receptor Gene with Obesity Susceptibility: A Meta-Analysis. *PLoS One.* 2014;9(6): e100489. Available at: 10.1371/journal.pone.0100489.
18. Monroe MB, et al. Direct evidence for tonic sympathetic support of resting metabolic rate in healthy adult humans. *American Journal of Physiology.* 2001;280(5):E740–E744. Available at: <http://ajpendo.physiology.org/content/280/5/E740.long>
19. Hagström-Toft E, et al. β -adrenergic regulation of lipolysis and blood flow in human skeletal muscle in vivo. *American Journal of Physiology.* 1998; 275(6):E909–E916. Available at: <http://ajpendo.physiology.org/content/275/6/E909.full>.
20. Masuo K, Lambert GW. Relationships of adrenoceptor polymorphisms with obesity. *Obes.* 2011; 609485. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3092628/>
21. Poulain M et al. Metabolic and inflammatory profile in obese patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chron. Respir. Dis.* 2008;5:35–41.
22. Marquis K, et al. Mid-thigh muscle cross-sectional area is a better predictor of mortality than body mass index in patients with COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002;166:809–813.
23. Schols AM, et al. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr.* 2005;82:53–59.
24. Vestbo J, et al. Body mass, fat-free body mass, and prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease from a random population sample: Findings from the Copenhagen City Heart Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006;173:79–83.
25. Galesanu RG, et al. Obesity in chronic obstructive pulmonary disease: is fatter really better? *Can. Respir. J.* 2014;21(5):297–301.
26. Swallow EB, et al. Quadriceps strength predicts mortality in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2007;62:115–120.
27. Myers J, et al. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N. Engl. J. Med.* 2002;346:793–801.
28. Oga T, et al. Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease: Role of exercise capacity and health status. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003;167:544–549.
29. Ora J, et al. Combined effects of obesity and COPD on dyspnea and exercise tolerance. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009;180:964–971.
30. Casanova C, et al. Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005;171:591–597.
31. Celli BR, et al. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: Results from the torch study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008;178:332–338.
32. Chittal P, et al. Obesity paradox: does fat alter outcomes in chronic obstructive pulmonary disease? *COPD.* 2015;12(1):14–18.
33. Berg RM, et al. Positive Association Between Adipose Tissue and Bone Stiffness. *Calcif. Tissue Int.* 2015;97(1):40–49.