

О.А.Цветкова, М.Х.Мустафина

Полиморфизм гена ADRB2: роль в предрасположенности к заболеванию, тяжести течения и терапевтическом ответе при хронической обструктивной болезни легких

ГБОУ ВПО "Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова" Минздрава России: 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

О.А.Tsevtkova, M.Kh.Mustafina

ADRB2 gene polymorphism: a role for predisposition, course and therapeutic response in chronic obstructive pulmonary disease

Key words: COPD, β_2 -adrenergic receptor, ADRB2 polymorphism, therapeutic response in COPD, β_2 -agonists, pharmacogenetics.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, β_2 -адренергический рецептор, полиморфизм гена ADRB2, ответ на терапию при ХОБЛ, β_2 -агонисты, фармакогенетика.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – заболевание, распространенное во всем мире. Основным фактором риска развития ХОБЛ является табакокурение, однако симптомы обструкции дыхательных путей развиваются только у 10–20 % постоянных курильщиков [1, 2]. Известно, что на развитие ХОБЛ могут влиять генетические факторы [3]. Описано несколько механизмов генетического влияния на развитие заболевания. Наиболее изученная генетическая детерминанта, обнаруженная более 30 лет назад, – наследственная недостаточность α_1 -антитрипсина. Однако в ряде исследований, демонстрирующих высокую частоту развития ХОБЛ в семьях без связи с α_1 -антитрипсином [4, 5], было выявлено, что определенные генетические факторы обуславливают предрасположенность к развитию ХОБЛ у курящих лиц [6]. Некоторые гены могут приводить к развитию обструкции дыхательных путей вследствие потери эластичности легких и развития эмфиземы, в то время как другие гены вносят вклад в формирование хронического воспаления, приводящего к сужению дыхательных путей или недостаточному ответу на лекарственные препараты, такие как β_2 -агонисты или ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС).

Агонисты β_2 -адренергических рецепторов – часто используемые бронходилататоры, доступные при лечении бронхиальной астмы (БА) и ХОБЛ [7, 8]. Они реализуют свой эффект через стимуляцию β_2 -адренергических рецепторов – белков на поверхности клеточной мембраны, играющих центральную роль в работе симпатической нервной системы. Ген, кодирующий адренергический G-протеиновый ре-

цептор, находящийся на длинном плече хромосомы 5 (5q31-33), был впервые исследован в 1987 г. [9]. Из 9 хорошо изученных аллельных вариантов этого гена только 4 приводят к мутациям, которые заключаются в единичной замене аминокислотных последовательностей гена β_2 -адренергического рецептора, и только 3 из них изменяют функцию рецептора [10]. Мутации гена ADRB2 заключаются в замене аргинина на глицин в аминокислотной позиции 16 (Arg16 → Gly16), глутамина на глутаминовую кислоту (Gln27 → Glu27) и треонина на изолейцин (Thr164 → Ile164).

Влияние полиморфизмов гена ADRB2 на вероятность развития и тяжесть течения ХОБЛ

Проводились исследования клинического значения полиморфизма в позиции 16 и 27 гена β_2 -адренергического рецептора у пациентов с астмой при сравнении со здоровыми пациентами группы контроля [11, 12]. *In vivo* и *in vitro* было показано, что эти генетические варианты функционально значимы [13, 14]. В клинических исследованиях показано, что эти аллельные варианты действуют как модификаторы заболевания у пациентов с астмой, однако полностью не выяснено, влияют ли эти полиморфные варианты на течение ХОБЛ [15].

Носительство функциональных дефектов аллельных вариантов гена ADRB2 ассоциировано с различными фенотипами БА и ХОБЛ. Было выявлено, что определенные аллельные варианты гена β_2 -адренергического рецептора ассоциированы с тяжестью астмы, частотой ночных приступов [13], предрасположенностью к вредному влиянию сигаретного дыма, уровню иммуноглобулина Е в семьях пациентов

с БА [16], плохим ответом на β_2 -агонисты, такие как сальметерол или альбутерол [17]. Однако четких взаимосвязей с бронхиальной гиперреактивностью и риском развития аллергических заболеваний не выявлено.

Тем не менее лишь небольшое число исследований было проведено с участием больных ХОБЛ [18].

В исследовании *L. Joos et al.* (2003) изучалась корреляция полиморфизма гена ADRB2 и легочной функции у курильщиков [3]. Оценивались частоты 2 вариантов гена ADRB2 – Arg16 → Gly и Gln27 → Glu – у 587 курящих пациентов, отобранных из исследования *Lung Health Study*, имевших быстрое ($n = 282$) и медленное ($n = 305$) снижение легочной функции (объема форсированного выдоха за 1-ю секунду – ОФВ₁) за 5 лет (среднее Δ ОФВ₁ – $-4,14$ и $1,08$ %_{долж.} соответственно) [3]. Все пациенты были европейцами. По результатам исследования, ни один из гаплотипов ADRB2 не был ассоциирован с неспецифической гиперреактивностью, бронходилатирующим эффектом или скоростью снижения легочной функции. Однако была выявлена отрицательная ассоциация между гетерозиготным положением 27 и быстрым снижением легочной функции (отношение шансов – $0,56$; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – $0,40-0,78$; $p = 0,0007$). Таким образом, авторы сделали предположение, что гетерозиготное состояние аллелей в положении 27 может быть защитным фактором в прогрессировании снижения легочной функции, а мутация Arg16Gly не вносит вклад в снижение легочной функции [3].

В исследовании типа "случай–контроль", проведенном *G. Vacca et al.* (2009), с участием 190 пациентов с ХОБЛ и 172 здоровых добровольцев впервые была оценена роль гена β_2 -адренергических рецепторов у больных ХОБЛ европейской популяции [19]. По результатам исследования распределение частоты генотипа Arg16/Arg16 у пациентов с ХОБЛ было значительно ниже, чем в здоровой популяции, однако согласно критериям международной программы "Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких" – GOLD (*Global Strategy of Chronic Obstructive Lung Disease*) не было выявлено корреляции в отношении тяжести заболевания и частоты обострений. В подобном исследовании *L. Ho et al.* (2001) было показано, что аллель Arg16 реже встречается у больных ХОБЛ, чем в здоровой популяции [20], что соответствует результатам, полученным *G. Vacca et al.* (2009) [19]. Таким образом, вероятно, наличие полиморфизма Gly16 может повышать предрасположенность пациента к развитию ХОБЛ.

В исследовании *G. Vacca et al.* [19] встречаемость аллели Gln27 не коррелировала с тяжестью ХОБЛ, в отличие от исследования *L. Ho et al.* [20], где отмечена значительно бóльшая встречаемость полиморфизма Gln27 у больных ХОБЛ с низким ОФВ₁. Кроме того, частота встречаемости этих полиморфизмов не различалась у пациентов с ХОБЛ и в группе контроля [20].

В ряде исследований показано, что аллельные варианты гена ADRB2 в положении 16 и 27 могут вли-

ять на легочную функцию у пациентов с ХОБЛ или предрасположенность к развитию ХОБЛ [17, 21, 22], другие исследования такой корреляции не выявили [3, 23]. Требовался анализ всех результатов этих исследований, чтобы разрешить противоречие. В связи с этим был проведен метаанализ, целью которого было исследование эффектов полиморфизма гена ADRB2 в отношении риска развития ХОБЛ и изменения легочной функции [24]. Проведено сравнительное изучение множества баз данных (*Medline, Embase, Ovid, HighWire, CochraneLibrary*) в период с января 1980 г. по сентябрь 2011 г. Исходы оценивались по частоте встречаемости вариаций гена и изменению ОФВ₁. В метаанализ было включено 12 исследований типа "случай–контроль" и 8 перекрестных исследований. При сравнении с пациентами группы контроля ($n = 1\ 225$) ни у гомозиготных пациентов Gly/Gly ($n = 527$), ни у пациентов с генотипом Arg16/Arg16 ($n = 422$) в положении 16 не была выявлена предрасположенность к ХОБЛ [24]. Схожие результаты были получены и для полиморфизмов в положении 27. У пациентов с ХОБЛ, имеющих генотип Gln27/Gln27 ($n = 41$) наблюдались схожие значения ОФВ₁ при сравнении с гомозиготным генотипом Glu27/Glu27 ($n = 102$). Таким образом, аллельные варианты ADRB2 гена в положении 16 и 27 не влияют на предрасположенность к ХОБЛ и легочную функцию, тяжесть заболевания. Кроме того, было выявлено различие между европейской и азиатской популяциями в распределении генотипов в положениях 16 и 27 ($p < 0,05$, кроме генотипа Arg16/Gly16) [24].

В ноябре 2011 г. были опубликованы результаты 2 больших популяционных исследований, целью которых стала оценка роли полиморфизмов гена β_2 -адренергического рецептора в развитии БА и ХОБЛ [25]. Первоначально был генотипирован 8 971 пациент, участвовавший в исследовании *Copenhagen City Heart Study*, на все 3 полиморфизма. Чтобы подтвердить данные, дополнительно были генотипированы 53 777 пациентов, участвовавших в этом же исследовании, на аллельный вариант Thr164Ile. Было выявлено, что 60 910 пациентов не являлись носителями генотипа Ile164/Ile164, 1 822 – имели генотип Thr164/Ile164, а 16 – Thr164/Thr164. Генотип Thr164/Ile164 был ассоциирован со сниженными ОФВ₁ (%_{долж.}) ($p = 0,01$) и отношением ОФВ₁ к форсированной жизненной емкости легких – ФЖЕЛ (ОФВ₁ / ФЖЕЛ) ($p = 0,01$): у пациентов с генотипом Thr164/Ile164 отмечалось 3- и 2%-ное снижение ОФВ₁ и отношения ОФВ₁ / ФЖЕЛ соответственно при сравнении с пациентами, не являвшимися носителями данного генотипа.

В исследовании *Copenhagen General Population Study* генотип Thr164/Ile164 был ассоциирован со сниженным ОФВ₁ (%_{долж.}) ($p = 0,04$) и отношением ОФВ₁ / ФЖЕЛ ($p < 0,001$): у пациентов, являющихся носителями гомо- и гетерозиготного вариантов Thr164Ile, отмечалось 7- и 1%-ное снижение ОФВ₁, а также 6- и 1%-ное снижение отношения ОФВ₁ / ФЖЕЛ соответственно при сравнении с пациентами, не являвшимися носителями полиморфизма.

Таким образом, по результатам исследования было предположено, что генотип Thr164/He164 ассоциирован со сниженной легочной функцией и повышенным риском развития ХОБЛ в общей популяции [25].

Фармакогенетическая роль полиморфизмов гена ADRB2

Помимо оценки влияния полиморфизма гена ADRB2 на предрасположенность к развитию ХОБЛ и тяжесть течения заболевания, большое внимание уделялось влиянию вариантов генотипов на терапевтический ответ при ХОБЛ.

В ряде исследований была продемонстрирована взаимосвязь полиморфизма гена β_2 -адренергического рецептора ADRB2 с клиническими фенотипами заболевания, а также с различным терапевтическим ответом на β_2 -агонисты. Однако результаты большинства исследований противоречивы [17, 26].

Полиморфизм гена β_2 -адренергического рецептора был хорошо изучен при исследовании фармакогенетики БА [27]. Исследования с участием больных БА свидетельствуют, что носители аллели Arg16, особенно гомозиготного варианта (Arg16/Arg16), могут иметь лучший бронходилатационный ответ, но худшую легочную функцию после лечения короткодействующими β_2 -агонистами [28]. Однако не все исследования последовательно повторяли эти результаты. Некоторые исследователи рассмотрели эти и другие полиморфизмы гена ADRB2 в отношении бронходилатационного ответа у пациентов с ХОБЛ. Данные представлены в таблице.

N. Hizawa et al. (2007), обследовав 246 пациентов из Японии с ХОБЛ различной степени тяжести, обнаружили, что аллель Arg16 ассоциирована с низким бронходилатационным ответом [17]. Гаплотип Arg16-Gln27 был также ассоциирован со сниженным бронходилатационным ответом. *M. Mokry* (2008) не выявил взаимосвязи между вариантами кодонов 16 и 27 и бронходилатационным ответом у 107 стационарных пациентов из Словакии с обострением ХОБЛ [23].

На этапе большого исследования генов-кандидатов *W. Kim et al.* (2009) генотипировали все из 6 единичных нуклеотидных мутаций гена ADRB2 [26]. У 389 пациентов с эмфиземой и тяжелой обструкцией дыхательных путей, участвовавших в исследовании NETT, 2 аллельных варианта были ассоциированы с бронходилатационным ответом. Варианты ADRB2 гена также рассматривались с точки зрения эффекта на терапевтический ответ при ХОБЛ. Более 12 нед. *W. Kim et al.* (2008) обследовали 104 пациентов с ХОБЛ из Кореи, которые получали комбинацию иГКС и ДДБА. Варианты кодонов 16 и 27 не были ассоциированы с бронходилатационным ответом как до, так и после 12-недельного лечения [21].

N. Umeda et al. (2008) лечили 44 пациентов с ХОБЛ ингаляционным тиотропиумом в течение 8 нед. после 4-недельного начального периода включения в исследование. Пациенты, имеющие гомозиготный генотип Arg16, имели значительное повышение ОФВ₁ за период > 12 нед. [22].

Как было показано, доказательство роли ADRB2-вариантов как фармакогенетических детерминант ответа на терапию ХОБЛ противоречиво. Многие из этих исследований ограничены из-за небольших выборок, а также по причине изучения только 2 однонуклеотидных полиморфизмов в гене. Гетерогенность популяционных исследований, проводящих разделение по расовой / этнической принадлежности и тяжести ХОБЛ, также создает трудности в предоставлении устойчивых заключений. Не проводилось продолжительных исследований с целью определения эффекта ADRB2 однонуклеотидных полиморфизмов в ответ на различные виды терапии, например ДДБА или тиотропиум.

Некоторые исследователи предполагают влияние полиморфизма гена ADRB2 на немедленный бронходилатационный ответ у пациентов с ХОБЛ [17, 26], в то время как другие – такого эффекта не выявили [3, 23]. Однако большую роль в терапии ХОБЛ играют именно ДДБА.

Единственное исследование, оценивающее ответ на ДДБА в комбинации с иГКС в зависимости от полиморфизма ADRB2 гена, было небольшим ($n = 104$),

Таблица
Фармакогенетические исследования гена β_2 -адренергического рецептора (ADRB2) при ХОБЛ

Исследование	Лечение	Результат	Ссылка
Исследования, в которых обнаружены ассоциации			
<i>N. Hizawa et al.</i> (2007)	КДБА	Аллель Arg16 была ассоциирована с низким бронходилатационным ответом	[17]
<i>N. Umeda et al.</i> (2008)	Длительно действующие холинолитики	Гомозиготы Arg16 имели значительное повышение ОФВ ₁ после 12 нед. лечения	[22]
<i>W. Kim et al.</i> (2009)	КДБА	2 однонуклеотидных полиморфизма были ассоциированы с бронходилатационным ответом в исследовании NETT	[26]
Исследования, в которых не обнаружены ассоциации			
<i>L. Joos et al.</i> (2003)	КДБА	Нет взаимосвязи между кодонами 16 и 27 и бронходилатационным ответом	[3]
<i>W. Kim et al.</i> (2008)	КДБА, ДДБА / иГКС	Нет взаимосвязи между кодонами 16 и 27 и немедленным бронходилатационным ответом и изменениями ОФВ ₁ после 12 нед. терапии	[21]
<i>M. Mokry et al.</i> (2008)	КДБА	Гаплотипы кодонов 16 и 27 не ассоциированы с бронходилатационным ответом	[23]

Примечание: КДБА – короткодействующие β_2 -агонисты; ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты; NETT (National Emphysema Treatment Trial) – Национальное исследование по лечению эмфиземы.

продолжительностью лишь 12 нед. [21], т. о., возникла необходимость в большом и более длительном исследовании эффекта аллельного варианта гена ADRB2 Arg16Gly на терапевтический эффект при ХОБЛ.

Было проведено 2 рандомизированных плацебо-контролируемых исследования длительностью 6 мес. (1-е исследование) и 12 мес. (2-е исследование) с участием более 3 500 пациентов с ХОБЛ средней степени тяжести, в которых оценивалась эффективность комбинации будесонид / формотерол (Симби-

корт) [29]. В исследовании *E.Bleecker et al.* (2012) оценивались фармакогенетические данные этих 2 исследований ($n = 2\ 866$), рассматривался эффект аллельного варианта Gly16Arg гена ADRB2 на терапевтический ответ формотерола или его комбинации с будесонидом [29]. Результаты этого фармакогенетического исследования не выявили влияния генотипа Gly16Arg на эффективность терапии ДДБА формотеролом или его комбинации с будесонидом при ХОБЛ. Во всех группах с различными генотипами отмечалось улучшение исходных показателей функции внешнего дыхания, снижение частоты обострений, баллов по шкале одышки и SGRQ в 12-месячном исследовании. Не было получено данных в 6-месячном исследовании, предполагающих возможность влияния генотипа Gly16Arg на эффективность формотерола в уменьшении обострений ХОБЛ. Эти результаты были подтверждены в 12-месячном исследовании (рис. 1, 2) [29].

Это единственное большое фармакогенетическое исследование оценки эффекта полиморфизма ADRB2 на терапевтический эффект ДДБА в комбинации или без ИГКС у пациентов со стабильной ХОБЛ. Результаты 6-месячного исследования, воспроизведенные в 12-месячном исследовании, продемонстрировали отсутствие влияния полиморфизма гена ADRB2 на терапевтический эффект формотерола в комбинации с будесонидом или без такового, основанного на изменениях легочной функции, количестве обострений, симптомов, оценке качества жизни [29].

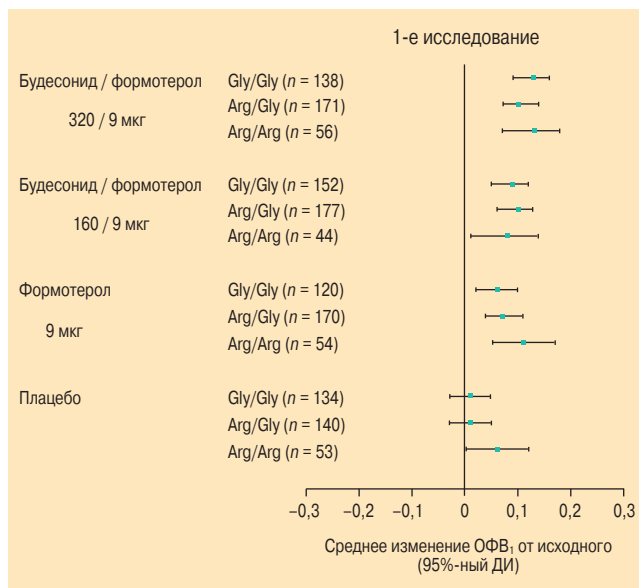


Рис. 1. Распределение пациентов ($n = 1\ 483$) с полиморфизмами гена ADRB2 Gly16Arg в 1-м исследовании [29]

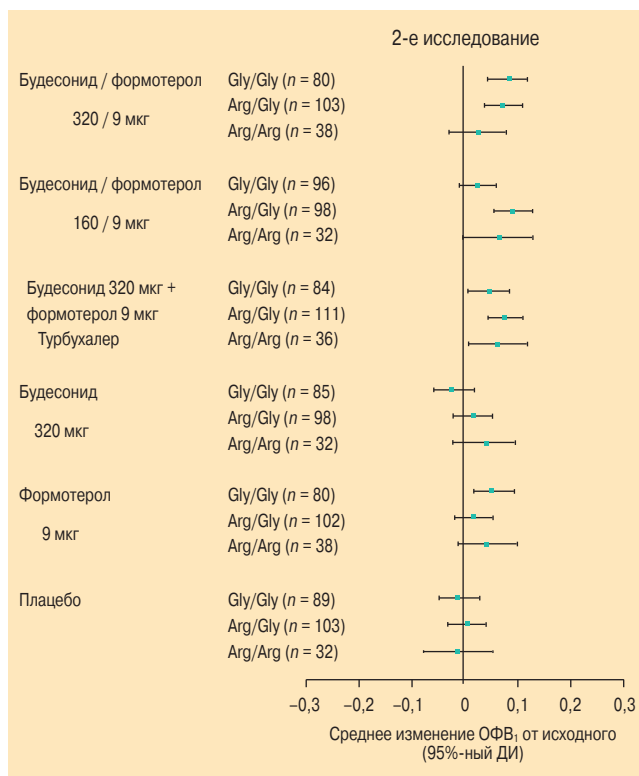


Рис. 2. Распределение пациентов ($n = 1\ 383$) с полиморфизмами гена ADRB2 Gly16Arg во 2-м исследовании [29]

Заключение

Повышенное внимание к проблемам генетики и механизмам, лежащим в основе ХОБЛ и приводящим к формированию фенотипов ХОБЛ, предполагает, что могут существовать определенные группы пациентов, которые по-разному отвечают на лечение. Конкретный генотип имеет потенциальную возможность определять специфический патологический процесс, обуславливающий клинический фенотип заболевания, диктующий, в свою очередь, терапевтический ответ. Кроме того, генотип может обуславливать лекарственный метаболизм и, следовательно, эффективность лекарственной терапии.

При изучении роли гена ADRB2 не было выявлено корреляционных взаимосвязей полиморфизмов гена β_2 -адренергического рецептора с различным терапевтическим ответом у пациентов со стабильной ХОБЛ.

Конечная цель фармакогенетических исследований ХОБЛ – обеспечение персонализированного лечения. Клинические исследования ХОБЛ должны проводиться с учетом генотипа и фенотипа пациента. Необходимо проведение дополнительных исследований с участием пациентов из разных этнических групп, т. к. были продемонстрированы различия в частоте полиморфизмов в европейской и азиатской популяциях.

Литература

1. Nowak D., Berger K., Lippert B. et al. Epidemiology and health economics of COPD across Europe. *Treat. Respir. Med.* 2005; 4: 381–395.
2. Davis R.M., Novotny T.E. The epidemiology of cigarette smoking and its impact on chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989; 140: 82–84.
3. Joos L., Weir T.D., Connett J.E. et al. Polymorphisms in the β_2 -adrenergic receptor and bronchodilator response, bronchial hyperresponsiveness, and rate of decline in lung function in smokers. *Thorax* 2003; 58: 703–707.
4. Sampsonas F., Karkoulis K., Kaparianos A., Spiropoulos K. Genetics of chronic obstructive pulmonary disease, beyond alpha1-antitrypsin deficiency. *Curr. Med. Chem.* 2006; 13: 2857–2873.
5. Joos L., Pare' P.D., Sandford A.J. Genetic risk factors for chronic obstructive pulmonary disease. *Swiss. Med. Wkly* 2002; 132: 27–37.
6. Silverman E.K., Chapman H.A., Drazen J.M. et al. Genetic epidemiology of severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease. Risk to relatives for airflow obstruction and chronic bronchitis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 57: 1770–1778.
7. Tierney L.M., McPhee S.J., Papadakis M.A. et al. Current medical diagnosis and treatment. Stamford, CT: Appleton and Lange; 1997. 241–260
8. Barnes P.J., Lee T.H. Recent advances in asthma. *Postgrad. Med. J.* 1992; 68: 942–953.
9. Kobilka B.K., Dixon R.A., Frielle H.G. et al. cDNA for the human β_2 -adrenoreceptor; a protein with multiple membrane spanning domains and encoded by a gene whose chromosomal location is shared by the receptor for platelet-derived growth factor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1987; 84: 46–50.
10. Reihnsaus E., Innis M., MacIntyre N. et al. Mutations in the gene coding for the β_2 -adrenergic receptor in normal and asthmatic subjects. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 1993; 8: 334–339.
11. Liggett S.B. Polymorphisms of the β_2 -adrenergic receptor and asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156: 5156–5162.
12. Hall I.P. β_2 -adrenoceptor polymorphisms: are they clinically important? *Thorax* 1996; 51: 351–353.
13. Turki J., Pak J., Green S.A. et al. Genetic polymorphisms of the β_2 -adrenergic receptor in nocturnal and nonnocturnal asthma: evidence that Gly16 correlates with the nocturnal phenotype. *J. Clin. Invest.* 1995; 95: 1635–1641.
14. Green S.A., Turki J., Innis M. et al. Amino-terminal polymorphisms of the human β_2 -adrenergic receptor impart distinct agonist-promoted regulatory properties. *Biochemistry* 1994; 33: 9414–9419.
15. Hall I.P., Wheatley A., Wilding P. et al. Association of the Glu27 β_2 -adrenoceptor polymorphism with lower airway reactivity in asthmatic subjects. *Lancet* 1995; 345: 1213–1214.
16. Dewar J.C., Wilkinson J., Wheatley A. et al. The glutamine 27 beta2-adrenoceptor polymorphism is associated with elevated IgE levels in asthmatic families. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1997; 100: 261–265.
17. Hizawa N., Makita H., Nasuhara Y. et al. Beta2-adrenergic receptor genetic polymorphisms and short-term bronchodilator responses in patients with COPD. *Chest* 2007; 132: 1485–1492.
18. Hersh C.P. Pharmacogenetics of chronic obstructive pulmonary disease: challenges and opportunities. *Pharmacogenomics* 2010; 11 (2): 237–247.
19. Vacca G., Schwabe K. Polymorphisms of the β_2 -adrenoreceptor gene in chronic obstructive pulmonary disease. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2009; 3: 3.
20. Ho L.-I., Harn H.-J., Chen C.-H., Tsai N.-M. Polymorphism of the β_2 -adrenoceptor in COPD in Chinese subjects. *Chest* 2001; 120: 1493–1499.
21. Kim W.J., Oh Y.M., Sung J. et al. Lung function response to 12-week treatment with combined inhalation of long-acting β_2 -agonist and glucocorticoid according to ADRB2 polymorphism in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Lung* 2008; 186 (6): 381–386.
22. Umeda N., Yoshikawa T., Kanazawa H. et al. Association of β_2 -adrenoreceptor genotypes with bronchodilatory effect of tiotropium in COPD. *Respirology* 2008; 13 (3): 346–352.
23. Mokry M., Joppa P., Slaba E. et al. β_2 -adrenergic receptor haplotype and bronchodilator response to salbutamol in patients with acute exacerbations of COPD. *Med. Sci. Monit.* 2008; 14 (8): CR392–CR398.
24. Niu Li-ming, Liang Ying. Effect of polymorphisms in the β_2 -adrenergic receptor on the susceptibility and pulmonary function of patients with chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Chin. Med. J.* 2012; 125 (12): 2213–2218.
25. Thomsen M., Nordestgaard B.G. β_2 -adrenergic receptor polymorphisms, asthma and COPD: two large population-based studies. *Eur. Respir. J.* 2012; 39: 558–566.
26. Kim W.J., Hersh C.P., DeMeo D.L. et al. Genetic association analysis of COPD candidate genes with bronchodilator responsiveness. *Respir. Med.* 2009; 103 (4): 552–557.
27. Lima J.J., Blake K.V., Tantisira K.G., Weiss S.T. Pharmacogenetics of asthma. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2009; 15 (1): 57–62.
28. Hawkins G.A., Weiss S.T., Bleeker E.R. Clinical consequences of ADRB2 polymorphisms. *Pharmacogenomics* 2008; 9 (3): 349–358.
29. Bleeker E.R., Meyers D.A. ADRB2 polymorphism and budesonide / formoterol response in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*. Prepublished online March 1, 2012.

Информация об авторах

Цветкова Ольга Александровна – д. м. н., проф. кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М.Сеченова; тел.: 8 (916) 570-38-80; e-mail: oatsvetkova@mail.ru
 Мустафина Малика Харисовна – аспирант кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета Первого МГМУ им. И. М. Сеченова; тел.: 8 (916) 478-59-42; e-mail: malika_mstf@mail.ru

Поступила 03.10.12

© Цветкова О.А., Мустафина М.Х., 2013
 УДК 616.24-036.12-056.7