

УДК 615.234

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА: ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ОПТИМИЗАЦИИ ТЕРАПИИ ИНГАЛЯЦИОННЫМИ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДАМИ

Застрожина А.К.¹, Захарова И.Н.², Сычев Д.А.²

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Детская государственная поликлиника № 42 Департамента здравоохранения города Москвы»; РФ, 117463, г. Москва, ул. Голубинская, д. 23, корп. 2

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; РФ, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Ключевые слова: бронхиальная астма, ингаляционные глюкокортикостероиды, фармакогенетика, контролирующая терапия

Согласно национальным и международным клиническим рекомендациям, наиболее эффективными препаратами контролирующей терапии бронхиальной астмы (БА) являются ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС). Однако терапия ИГКС не всегда способствует полному контролю симптомов БА. Помимо внешних факторов, включающих низкую приверженность медицинским рекомендациям, ошибки в технике ингаляции, коморбидные состояния, а иногда и неправильную диагностику заболевания, в последнее время большое внимание уделяется фармакогенетическим механизмам снижения эффективности терапии БА. В статье представлены обзорные данные по фармакогенетическим особенностям снижения эффективности ИГКС в терапии БА.

Введение

Бронхиальная астма (БА) на сегодняшний день является самым распространенным хроническим заболеванием в педиатрии. Данные Департамента мониторинга анализа и стратегического развития здравоохранения МЗ РФ в России в 2017 г. зарегистрировали 262 793 детей с БА, или 1028,6 случая БА на 100 000 детского населения до 14 лет [1].

Современные международные и национальные клинические рекомендации регламентируют тактику ведения и выбор терапии у детей с БА [2–4]. Согласно этим документам, цель лечения БА – купирование воспаления в дыхательных путях. Именно противовоспалительная (син.: контролирующая, базисная, поддерживающая) терапия обеспечивает контроль заболевания, снижая частоту обострений и повышая качество жизни пациентов [2–4].

К препаратам базисной терапии БА относятся глюкокортикостероиды, преимущественно ингаляционные (ИГКС), антилейкотриеновые препараты (син.: модификаторы лейкотриенов, АЛТП), длительно действующие бета-2 адреномиметики (ДДБА) и их фиксированные комбинации с ИГКС (ИГКС/ДДБА). Согласно данным доказательной медицины, наиболее эффективными препаратами базисной терапии являются ИГКС, применяемые в зависимости от уровня контроля БА, ее фенотипа и возрастных особенностей пациента в качестве монотерапии или в комбинации с другими лекарственными средствами [2–4].

Однако терапия ИГКС не всегда способствует полному контролю симптомов заболевания. Примерно в 30% случаев терапия ИГКС оказывается неэффективной [5, 6]. Так, среди факторов, снижающих эффективность лечения БА, обсуждаются позднее начало и нерациональное использование базисной терапии [7, 8], недостаточный и несвоевременный контроль за эффективностью лечебных мероприятий в практическом здравоохранении [7–9], ошибки в технике использования ингалятора и низ-

Адрес для корреспонденции

Застрожина Анастасия Константиновна
E-mail: etc_@bk.ru

кая приверженность медицинским рекомендациям со стороны пациентов [10–12].

Присутствие этих факторов в значительной степени снижает контролируемость БА. В то же время имеются данные, что недостаточный контроль бронхиальной астмы имеет место в ряде случаев даже при своевременном и адекватном использовании базисной терапии [13–15]. В последние годы все чаще предполагается влияние индивидуальных особенностей пациента на эффективность терапии. Так, актуальным является вопрос взаимосвязи эффективности лекарственных средств противостматической терапии и фармакогенетических механизмов [16–20].

Фармакогенетические маркеры эффективности терапии ИГКС

Фармакогенетические исследования последних десятилетий обнаружили большое число генетических полиморфизмов, связанных с изменением ответа на терапию ИГКС у пациентов с БА [16–21]. Авторы отмечают, что выявление генетических маркеров, снижающих эффективность противовоспалительных лекарственных средств, может стать одним из направлений оптимизации терапии БА. Значительное количество публикаций о генах-кандидатах, способных оказывать влияние на терапию ИГКС, позволило сформировать систематические обзоры [17, 18].

Тем не менее на сегодняшний день пока не имеется точных алгоритмов использования фармакогенетических маркеров при оптимизации терапии БА. Авторы отмечают, что это может быть связано с отсутствием четкого понимания взаимосвязи обнаруженных полиморфизмов генов с механизмами развития заболевания и механизмами действия лекарственных средств [18], что и затрудняет реализацию результатов фармакогенетических исследований в клинической практике.

Мы проанализировали данные последних лет о генах-кандидатах, способных оказывать влияние на эффективность терапии ИГКС у пациентов с БА.

Ген *FBXL7*

Комплекс SCF (Skp1-Cul1-F-box) представляет собой белковое соединение, участвующее в регуляции клеточного цикла [22–25]. Структурно данный комплекс представляет собой ядро, включающее структурообразующий белок куллин, каталитический RING-домен и адаптерный белок, а также имеется субстрат-специфичный домен [26]. Так, описано около 70 субстрат-специфичных доменов F-box в пределах только комплекса SCF 1 [27]. Их функция до сих пор обсуждается, однако была показана роль некоторых из них в воспалительных процессах и иммунном ответе [28, 29]. Белок F-box/

LRR-repeat protein 7, входящий в состав комплекса SCF, кодируется геном *FBXL7*, располагающимся в хромосоме 5 [24, 25]. Проведенные исследования *in vitro* связывают роль *FBXL7* с индукцией апоптоза клеток [25, 30] посредством повреждения митохондрий [25, 30] и снижения количества белка сурвинина. При этом содержание *FBXL7* в клетке регулируется белком *FBX18*, также входящим в состав комплекса SCF [25, 30].

Park и соавт. [31] обнаружили полиморфизм *rs10044254* гена *FBXL7*, ассоциированный со снижением контроля БА. Исследование *in vitro* с использованием immortalized В-клеток от детей с БА продемонстрировало ассоциацию вариантного аллеля полиморфизма *rs10044254* гена *FBXL7* со снижением экспрессии *FBXL7* в ответ на введение дексаметазона. Однако других исследований на этот счет не проводилось.

Ген *ABCB1*

P-гликопротеин является трансмембранным АТФ-зависимым белком-переносчиком. Экспрессия P-гликопротеина отмечена на цитоплазматической мембране энтероцитов, гепатоцитов, клетках проксимальных почечных канальцев, а также эндотелиоцитов гистогематических барьеров [32]. Известно, что субстратами P-гликопротеина являются многие лекарственные средства, в том числе и глюкокортикостероиды [32]. При участии P-гликопротеина осуществляется активный процесс выведения глюкокортикостероидов из клетки. Ген *ABCB1* (*MDR1*), кодирующий данный белок, обладает высокой степенью полиморфизма. Наиболее изученным является полиморфизм *3435C>T*, представляющий собой замену цитозинового нуклеотида на тимидиновый в положении 3435. Ранее было выявлено, что генотип *TT* данного полиморфизма приводит к снижению экспрессии гена *ABCB1* [33–36] и уменьшению содержания P-гликопротеина. В результате происходит замедление процессов выведения лекарственных средств и повышение их концентрации в плазме крови [37].

Изучалось влияние полиморфизма *3435C>T* гена *ABCB1* на эффективность терапии кортикостероидами у пациентов с БА. Так, одни исследования демонстрируют ассоциацию генотипа *CC* с потребностью в больших дозах системных и ингаляционных глюкокортикостероидов у пациентов с БА [38, 39]. Однако данные Dukсал и соавт. носят противоположный характер [40].

Ген *GLCC1*

Ген *GLCC1* располагается в хромосоме 7p21.3. Его экспрессия обнаружена в клетках дыхательных путей, а также в клетках иммунной системы [41]. Было отмечено, что в присутствии глюкокорти-

костероидов происходит значительное усиление экспрессии *GLCC1* [42]. Считается, что *GLCC1* выступает в качестве маркера апоптоза, индуцированного глюкокортикостероидами [43]. Учитывая, что механизм апоптоза может выступать в основе противовоспалительного действия глюкокортикостероидов в отношении лимфоцитарного и эозинофильного воспаления при БА [44], снижение экспрессии *GLCC1* может приводить к уменьшению апоптоза воспалительных клеток, снижая противовоспалительный эффект ИГКС при БА [41].

Tantisira и соавт. исследовали полиморфизм *rs37973* (*A>G*) гена *GLCC1* [41]. Наличие данного полиморфизма снижает экспрессию гена *GLCC1*, что может влиять на эффективность терапии ИГКС. Было проведено *in vitro* исследование с использованием лимфобластоидных В-клеток, полученных от детей с БА, в котором показано, что дексаметазон значительно увеличивал экспрессию *GLCC1*. При этом у гомозигот по мутантному аллелю *G* полиморфизма *rs37973* (*A>G*) гена *GLCC1* экспрессия была значительно ниже в сравнении с гомозиготами по дикому аллелю *A*. Повышенная экспрессия гена *GLCC1* ассоциирована с улучшением ответа на терапию ИГКС.

Ни и соавт. в 2016 г. показали влияние полиморфизмов *rs37973* и *rs11976862* на изменение экспрессии *GLCC1* [45], также авторы отметили ассоциацию полиморфизмов гена *GLCC1* с изменением ответа на терапию ИГКС у детей с БА.

Ген *NR3C1*

На молекулярном уровне ИГКС оказывают свое действие посредством связывания с глюкокортикостероидными рецепторами (ГР) в цитоплазме клетки [46]. Работы последних лет акцентировали внимание на изучении ГР. Изменение его аффинности может снижать терапевтический эффект глюкокортикостероидов. Так, альфа-изоформа ГР обладает высоким аффинитетом к глюкокортикостероидам и способна связываться с ДНК и транскрипционными факторами. Бета-изоформа ГР не взаимодействует с глюкокортикостероидами или транскрипционными факторами, она может связываться только с ДНК [47]. Изменение баланса альфа- и бета-изоформ ГР может модулировать эффективность терапии ИГКС у пациентов с БА.

Ген *NR3C1*, кодирующий ГР, обладает высокой степенью полиморфизма [48–51]. Так, в исследованиях было выявлено около 40 полиморфных вариантов гена *NR3C1*, оказывающих влияние на его функцию [48]. Авторы демонстрировали неоднократно влияние полиморфизмов гена *NR3C1* на эффективность терапии глюкокортикостероидами [49–51]. Так, например, было отмечено влияние полиморфизмов *rs104893908*, *rs104893914*, *rs104893910*,

rs41423247, *rs6195* гена *NR3C1* на эффективность терапии ИГКС у пациентов с БА [50, 51]. Однако некоторые исследователи в своих работах не обнаружили никаких эффектов этих полиморфизмов на эффективность терапии ИГКС [52].

Гены, кодирующие изоферменты цитохрома P450

При ингаляционном введении примерно 10–60% дозы ИГКС попадает в дыхательные пути, остальная часть проглатывается, адсорбируясь в желудочно-кишечном тракте [53]. Соотношение уровней метаболизма ИГКС в клетках дыхательных путей и в клетках желудочно-кишечного тракта определяет терапевтический индекс этих препаратов. Скорость инактивации активного вещества в месте терапевтического действия может влиять на эффективность ИГКС.

Известно, что метаболизм ИГКС осуществляется при участии изоферментов цитохрома P450 (CYP) семейства 3A [54–57]. Часть ИГКС, адсорбирующаяся в желудочно-кишечном тракте, метаболизируется в печени при участии в большей степени изофермента CYP3A4 [54–56]. Считается, что CYP3A7 работает только в печени плода, и к 6–12 мес жизни активность его снижается [57]. Основным представителем изоферментов CYP3A в легочной ткани является CYP3A5 [54]. Проведенные исследования *in vitro* демонстрируют участие CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7 в метаболических процессах инактивации основных, наиболее часто используемых в терапии респираторных заболеваний ИГКС [55–57].

Изоферменты CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7 кодируются соответственно генами *CYP3A4*, *CYP3A5*, *CYP3A7*. Данные гены обладают полиморфизмами, способными изменять активность ферментов биотрансформации, что может оказывать влияние на эффективность терапии ИГКС.

В 2013 г. Stockmann и соавт. провели исследование по изучению полиморфизма гена *CYP3A4*22* (*C>T*) и его влияния на эффективность терапии ингаляционного флутиказона пропионата у детей с БА. В исследовании приняли участие 268 детей. Эффективность терапии оценивалась с помощью адаптированного опросника по контролю БА. По результатам генотипирования 20 респондентов являлись гетерозиготами и обладали генотипом *CT*. Остальные дети были гомозиготами по аллели *C*. В результате исследования была показана статистически значимая разница в показателе эффективности флутиказона пропионата у гомозигот и гетерозигот. Присутствие *T*-аллели, отвечающего за снижение активности изофермента CYP3A4, было ассоциировано с повышением уровня контроля за астмой [58].

В 2015 г. теми же авторами была проведена работа по изучению влияния полиморфизма *6986A>G* гена

CYP3A5 на эффективность терапии ингаляционной формой беклометазона дипропионата у детей с БА. В работу включены 64 ребенка в возрасте от 2 до 17 лет, страдающих БА. В результате исследования было получено, что дети с генотипом *CYP3A5*3/*3 (GG)* имели статистически значимое улучшение контроля БА в сравнении с носителями генотипа *CYP3A5*1/*3 (AG)* [59].

Известно, что большинство представителей европеоидной расы являются гомозиготами по полиморфному маркеру *6986A>G* гена *CYP3A5* и обладают генотипом *GG*, отвечающим за экспрессию неактивной формы изофермента *CYP3A5* [60], что может влиять на эффективность ИГКС посредством модуляции уровня их метаболизма.

Seo и соавт. в 2008 г. выявили, что пациенты с ХОБЛ даже одной аллели *A* в полиморфизме *6096A>G* гена *CYP3A5* («быстрые метаболизаторы») имеют более частое развитие ХОБЛ и более быстрое ежегодное снижение ОФВ₁ и ФЖЕЛ в сравнении с гомозиготами *GG* [61].

По результатам нашего исследования, включавшего 108 детей с БА, было получено, что генотип *AG* и аллель *A* гена *CYP3A5 (A6986A>G)* ассоциированы с потребностью в большем объеме поддерживающей терапии и являются фактором риска более тяжелого течения БА [62].

Ген *STIP 1*

После связывания глюкокортикостероидов с ГР в цитоплазме клетки происходит отщепление шаперонов, таких как белки теплового шока, активация комплекса глюкокортикостероид-рецептор и транспортировка его в ядро клетки, где комплекс глюкокортикостероид-рецептор связывается со специфическими участками ДНК, оказывая геномное действие [46, 63].

Ген стресс-индуцированного фосфопротеина 1 *STIP1* оказывает влияние на функцию белка теплового шока 70 *HPS70* [64]. Изменение экспрессии *HPS70* модулирует образование комплекса глюкокортикостероидный рецептор – глюкокортикостероид, что в свою очередь может изменять ответ на терапию ИГКС.

Так, Hawkins и соавт. в своем исследовании [64] продемонстрировали влияние полиморфизмов *rs4980524*, *rs6591838*, *rs2236647* гена *STIP1* на показатели эффективности терапии ИГКС у пациентов с БА.

Ген *TBX21*

Транскрипционный фактор Т-бет 21, кодируемый геном *TBX21*, индуцирует дифференцировку наивных Т-лимфоцитов в сторону Т-хелперов 1-го типа, снижая при этом образование Т-хелперов 2-го типа. Влияние полиморфизмов гена *TBX21* на

терапию ИГКС у пациентов с БА изучалось в исследованиях Tantisira и соавт. Так, было выявлено, что наличие полиморфизма *rs 2240017* гена *TBX21* приводит к улучшению показателей эффективности терапии ИГКС у пациентов с БА [65, 66].

Ген *CMTR1*

Среди триггеров, вызывающих обострения БА, особое внимание уделяется вирусным инфекциям [67]. Продукт hMTr1 гена *CMTR1*, расположенного в хромосоме 6p21, участвует в механизмах защиты от вирусных инфекций [18]. Так, Kato и соавт. [68] обнаружили, что повышение экспрессии *CMTR1* связано с механизмами Т-опосредованного иммунного ответа в мононуклеарных клетках периферической крови человека. Dahlin и соавт. [69] в своем исследовании показали снижение экспрессии *CMTR1* у детей с БА через 1–2 нед после обострения заболевания. Таким образом, изучение влияния данного гена на терапию ИГКС может стать перспективным в разработке терапевтических подходов при вирус-индуцированной БА.

Ген *ALLC*

Фермент ALLC, кодируемый геном *ALLC*, участвует в процессах уриколиза (расщепления мочевой кислоты) [70]. Несмотря на то что в процессе эволюции позвоночных функция данного фермента была утрачена, у людей обнаружены транскрипты гена *ALLC* [71]. Отсутствие активности фермента ранее не вызывало предположений о влиянии гена *ALLC* на развитие заболеваний или эффективность терапии. Однако Kim и соавт. [72] предположили, что уровень мочевой кислоты у пациентов с БА, получающих терапию ИГКС, выше в сравнении с пациентами без терапии. Кроме того, проведенные исследования обнаружили влияние генов в хромосоме 2, где локализован ген *ALLC*, на изменение уровня ОФВ₁ [73, 74], что делает дискуссионным вопрос о возможном влиянии данного гена на терапию БА.

Другие изучаемые гены-кандидаты

Среди других генов-кандидатов, влияющих на эффективность терапии ИГКС у пациентов с БА, выступили гены *ADCY9* [75], *CRHR1* [76], *ARG1* [77], *FCER2* [77], *T-ген* [78].

Так, в 2005 г. [75] было показано влияние полиморфизма *rs2230739* гена *ADCY9* на эффективность терапии будесонидом у пациентов с БА, что может быть связано с внегеномными механизмами действия комплекса рецептор-глюкокортикостероид при участии вторичных мессенджеров. Tantisira и соавт. показали роль полиморфизма *rs242941 (G>T)* гена *CRHR1*, влияющего на уровень эндогенных глюкокортикостероидов, на эффективность тера-

пии ИГКС у пациентов с БА [76, 77]. Хотя в других работах подобных ассоциаций не обнаружено [78]. Vonk и соавт. [79] показали статистически значимую разницу в показателях эффективности ИГКС в терапии БА у мутантных гомозигот по полиморфному маркеру *rs2781667* гена *ARG1* в сравнении с немутантными гомозиготами. Также авторы [80] продемонстрировали влияние полиморфизма *rs 28364072* гена *FCER2*, являющегося регулятором IgE-опосредованного иммунного ответа, на эффективность терапии ИГКС у пациентов с БА. Tantisira и соавт., изучая T-ген, кодирующий мезодермальный транскрипционный фактор [81], выявили влияние его полиморфизмов *rs3099266*, *rs1134481*, *rs2305089* на показатели эффективности ИГКС (см. таблицу).

Заключение

Таким образом, контроль БА и эффективность противовоспалительной терапии зависят от множества факторов. Своевременное и адекватное назначение противовоспалительной терапии, ее рациональное и строгое использование способны повысить контролируемость заболевания. Однако учет индивидуальных особенностей пациента будет полезным в случаях, когда общие принципы перестают работать. Фармакогенетические исследования эффективности противовоспалительной терапии БА демонстрируют свою значимость и являются частью персонализированного подхода к лечению. Выявление фармакогенетических маркеров сниже-

Таблица. Гены-кандидаты, ассоциированные с ответом на терапию ИГКС при БА

Ген	Полиморфизм	Эффект
<i>ABCB1</i>	<i>rs1045642 (3435C>T)</i>	Ассоциация аллеля <i>C</i> и генотипа <i>CC</i> с потребностью в более высоких дозах системных и ингаляционных ГКС [38, 39], ассоциация генотипа <i>TT</i> с потребностью в более высоких дозах ГКС [40]
<i>CYP3A4</i>	<i>rs35599367 (intron6C>T)</i>	Присутствие <i>T</i> -аллели, отвечающего за снижение активности изофермента <i>CYP3A4</i> , ассоциировано с повышением уровня контроля за астмой [58]
<i>CYP3A5</i>	<i>rs776746 (6986A>G)</i>	Гомозиготы <i>GG</i> имели статистически значимое улучшение контроля БА в сравнении с носителями генотипа <i>AG</i> [59], ассоциация генотипа <i>AG</i> с потребностью в большем объеме противовоспалительной терапии БА [60]
<i>NR3C1</i>	<i>rs104893908</i> <i>rs104893914</i> <i>rs104893910</i> <i>rs41423247</i> <i>rs6195</i>	Ассоциация с изменением эффективности терапии ИГКС у пациентов с БА [50, 51]. Отсутствие эффектов на эффективность терапии ИГКС [52]
<i>STIP1</i>	<i>rs4980524</i> <i>rs6591838</i> <i>rs2236647</i>	Улучшение ОФВ ₁ на фоне терапии ИГКС [64]
<i>TBX21</i>	<i>rs2240017</i>	Наличие полиморфизма приводит к улучшению показателей эффективности терапии ИГКС у пациентов с БА [65, 66]
<i>GLCCI1</i>	<i>rs37972</i>	Разница в показателях ОФВ ₁ у мутантных и немутантных гомозигот, получавших ИГКС (носители дикого аллеля <i>C</i> имели лучшие показатели ОФВ ₁) [41]
<i>CRHR1</i>	<i>rs242941</i>	Минорный аллель ассоциирован со снижением ОФВ ₁ на фоне терапии ИГКС [76, 77], не обнаружено ассоциаций [78]
T-ген	<i>rs3099266</i> , <i>rs1134481</i> , <i>rs2305089</i>	Разница в показателях ОФВ ₁ у мутантных и немутантных гомозигот (носители дикого аллеля всех SNP имели более высокие показатели ОФВ ₁) [81]
<i>ARG1</i>	<i>rs2781667</i>	<i>C</i> -аллель ассоциирован со снижением показателей эффективности ИГКС [79]
<i>FCER2</i>	<i>rs28364072</i>	Участие в регуляции IgE-опосредованного иммунного ответа; влияние на контроль БА [80]
<i>FBXL7</i>	<i>rs10044254</i>	Гомозиготы по мутантному аллелю хуже отвечали на терапию в сравнении с гетерозиготами и гомозиготами по дикому аллелю [31]
<i>CMTR1</i>	<i>rs2395672</i>	Ассоциация с повышенным риском обострений БА [69]
<i>ALLC</i>	—	Предположение об опосредованном влиянии на терапию ИГКС [72–74]

ния эффективности терапии БА, понимание связи этих маркеров с механизмами развития заболевания позволят ускорить внедрение их в клиническую практику, разработать индивидуальные алгоритмы ведения пациентов с БА на основании фармакогенетического тестирования, повысить эффективность лечебных мероприятий, контроль над заболеванием и улучшить качество жизни пациентов.

Информация об источниках финансирования

Финансовой поддержки в настоящей статье не было.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

- Написание текста – А.К. Застрожина.
- Редактирование – И.Н. Захарова, Д.А. Сычев.

ЛИТЕРАТУРА

1. Поликарпов АВ, Александрова ГА, Голубева НА. Статистические материалы. Общая заболеваемость детского населения России (0–14 лет) в 2017 году. Часть VI. 2018;144. Доступен по ссылке: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/>. Доступ от 20.04.2019 [Polikarpov AV, Aleksandrova GA, Golubeva NA. Statistical materials. The overall incidence of the child population in Russia (0–14 years) in 2017. Part VI. 2018;144 (In Russ.)].
2. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention, 2019. Available from: www.ginasthma.org (Accessed in April 2019).
3. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 5-е изд., перераб. и доп. М.: Оригинал-макет. 2017;160 [National program «Bronchial asthma in children. Treatment strategy and prevention». 5th edition, revised and updated. M.: Original-market, 2017;160 (In Russ.)].
4. Федеральные клинические рекомендации Бронхиальная астма у детей. 2017 год. Союз педиатров России. Российская Ассоциация Аллергологов и Клинических Иммунологов. Доступно: <https://www.pediatr-russia.ru/>. Доступ 20.04.2019 [Federal'nye klinicheskie rekomendacii Bronhial'naya astma u detej. 2017 god. Soyuz pediatrov Rossii. Rossijskaya Associaciya Allergologov i Klinicheskikh Immunologov. Dostupno: <https://www.pediatr-russia.ru/>. Dostup 20.04.2019 (In Russ.)].
5. Szeffler SJ, Martin RJ, King TS, Boushey HA, Cherniack RM, Chinchilli VM et al. Significant variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:410-418.
6. Drazen JM, Silverman EK, Lee TH. Heterogeneity of therapeutic responses in asthma. *Br Med Bull.* 2000;56:1054-1070.
7. Зайцева СВ. Оценка эффективности и возможности оптимизации терапии бронхиальной астмы у детей. Дис. канд. мед. наук. 2001. РГМУ, М., 161 с. [Zajceva SV. Ocenka e'ffektivnosti i vozmozhnosti optimizacii terapii bronhial'noj astmy' u detej. Dis. kand. med. nauk. 2001. RGMU, M., 161 s. (In Russ.)].
8. Застрожина АК, Сычев ДА, Зайцева СВ, Архипов ВВ, Панферова ОО, Каленов СЕ, Соболева ОИ. Фармакоэпидемиологический анализ у детей с брон-

9. Цой АН, Архипов ВВ. Фармакоэпидемиологический анализ амбулаторной терапии бронхиальной астмы у взрослых и подростков в Москве в 2003 г. *Consilium Medicum.* 2004;04:248-254 [Czoj AN, Arhipov VV. Pharmacoepidemiological analysis of outpatient bronchial asthma therapy in adults and adolescents in Moscow in 2003. *Consilium Medicum.* 2004;04:248-254 (In Russ.)].
10. Скоков МВ, Филатова ЮИ. Комплаенс и контроль бронхиальной астмы. Молодой ученый. 2014;17:195-200 [Skokov MV, Filatova YI. Compliance and control of asthma. *Molodoy uchenyj.* 2014;17:195-200 (In Russ.)].
11. Gamble J, Stevenson M, McClean E, Heaney LG. The prevalence of nonadherence in difficult asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180(9):817-822. DOI: 10.1164/rccm.200902-0166OC.
12. Ильенкова НА, Черепанова ИВ, Вохмина ТА. Проблемы приверженности терапии у детей с бронхиальной астмой. Педиатрическая фармакология. 2016;13(6):565-570. DOI: 10.15690/pf.v13i6.1670 [Il'enkova NA, Cherepanova IV, Vohmina TA. Problemy priverzhennosti terapii u detej s bronhial'noj astmoj. *Pediatricheskaya farmakologiya.* 2016;13(6):565-570. DOI: 10.15690/pf.v13i6.1670 (In Russ.)].
13. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J.* 2014;43:343-373. DOI: 10.1183/09031936.00202013.
14. Global Initiative for Asthma. Difficult-to-treat and Severe Asthma in adolescent and adult patients. Diagnosis and Management. Pocket Guide for half professional. Available from: <https://ginasthma.org/gina-ebooks>. Accessed 2019 April 20.
15. Согласительный доклад объединенной группы экспертов тяжелая бронхиальная астма. Состав объединенной группы экспертов: Барановская ТВ, Белевский АС, Восканян АГ и др. Доступен по ссылке: <http://spulmo.ru/> [Consensus report of the joint expert group severe bronchial asthma. The composition of the joint group of experts: Baranovskaya TV, Belevskij AS, Voskanyan AG et al. (In Russ.)].
16. Застрожина АК, Сычев ДА. Фармакогенетические аспекты эффективности и безопасности ингаляционных глюкокортикостероидов в лечении бронхиальной астмы. *Клин фарм тер.* 2018;27:64-68. DOI: 10.32756/0869-5490-2018-5-64-68 [Zastrozhina AK, Sychev DA. Pharmacogenetic aspects of the efficacy and safety of inhaled glucocorticosteroids in bronchial asthma therapy. *Clin pharm ther.* 2018;27:64-68 (In Russ.)].
17. Farzan N, Vijverberg SJ, Arets HG, Raaijmakers JA, Maitland-van der Zee AH. Pharmacogenomics of inhaled corticosteroids and leukotriene modifiers: a systematic review. *Clin Exp Allergy.* 2017;47:271-293. DOI: 10.1111/cea.12844.
18. Keskin O, Farzan N, Birben E et al. Genetic associations of the response to inhaled corticosteroids in asthma: a systematic review. *Clin Transl Allergy.* 2019;9:2. DOI: 10.1186/s13601-018-0239-2.
19. García-Menaya JM, Cordobés-Durán C, García-Martín E, Agúndez JAG. Pharmacogenetic Factors Affecting Asthma Treatment Response. Potential Implications for Drug

- Therapy. *Front. Pharmacol.* 2019;10:520. DOI: 10.3389/fphar.2019.00520.
20. Ortega VE, Meyers DA, Bleecker ER. Asthma pharmacogenetics and the development of genetic profiles for personalized medicine. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine* 2015;8:9-22. DOI: 10.2147/PGPM.S52846.
 21. Mak ACY, White MJ, Eckalbar WL, Szpiech ZA, Oh SS, Pino-Yanes M et al. Whole-Genome Sequencing of Pharmacogenetic Drug Response in Racially Diverse Children with Asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;197:1552-1564. DOI: 10.1164/rccm.201712-2529OC.
 22. Nagase T, Ishikawa K, Suyama M, Kikuno R, Hirose M, Miyajima N, Tanaka A, Kotani H, Nomura N, Ohara O. Prediction of the coding sequences of unidentified human genes. XII. The complete sequences of 100 new cDNA clones from brain which code for large proteins in vitro. 1999: *DNA Res.* 5:355-364.
 23. Cenciarelli C, Chiaur DS, Guardavaccaro D, Parks W, Vidal M, Pagano M. Identification of a family of human F-box proteins. *Curr Biol.* 1999;9:1177-1179.
 24. Coon TA, Glasser JR, Mallampalli RK, Chen BB. Novel E3 ligase component FBXL7 ubiquitinates and degrades Aurora A, causing mitotic arrest. *Cell Cycle.* 2012;11:721-729. DOI: 10.4161/cc.11.4.19171.
 25. Liu Y, Lear T, Zhao Y, Zhao J, Zou C, Chen BB et al. F-box protein Fbx18 mediates polyubiquitylation and proteasomal degradation of the pro-apoptotic SCF subunit Fbx17. *Cell Death Dis.* 2015;6:1630-1638. DOI: 10.1038/cddis.2014.585.
 26. Morgan DO. *The cell cycle: principles of control.* London: New science press. 2007;47:297.
 27. Fasanaro P, Maurizio C, Capogrossi, Fabio Martelli. Regulation of the endothelial cell cycle by the ubiquitin-proteasome system. *Cardiovascular Research.* 2010;85:272-280. DOI: 10.1093/cvr/cvp244.
 28. Skaar JR, Pagan JK, Pagano M. Mechanisms and function of substrate recruitment by F-box proteins. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2013;14:369-381. DOI: 10.1038/nrm3582.
 29. Galan JM, Peter M. Ubiquitin-dependent degradation of multiple F-box proteins by an autocatalytic mechanism. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1999;96:9124-9129. DOI: 10.1073/pnas.96.16.9124.
 30. Liu Y, Lear T, Iannone O, Shiva S, Corey C, Rajbhandari S, Jerome J, Chen BB, Mallampalli RK. The proapoptotic F-box protein Fbx17 regulates mitochondrial function by mediating the ubiquitylation and proteasomal degradation of survivin. *J Biol Chem.* 2015;290:11843-11852. DOI: 10.1074/jbc.M114.629931.
 31. Park HW, Dahlin A, Tse S, Duan QL, Schuemann B, Martinez FD et al. Genetic predictors associated with improvement of asthma symptoms in response to inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133:664-669. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.12.1042.
 32. Сычев ДА, Раменская ГВ, Игнатьев ИВ, Кукес ВГ. Клиническая фармакогенетика. Учеб. пособие. Под ред. В.Г. Кукеса, Н.П. Бочкова. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2007:248 [Sychev DA, Ramenskaya GV, Ignat'ev IV, Kukes VG. Clinical pharmacogenetics. Ucheb. posobie. Edited by V.G. Kukes, N.P. Bochkova. M: GEOTAR-Media. 2007:248 (In Russ.)].
 33. Hoffmeyer S, Burk O, von Richter O, Arnold HP, Brockmoller J, John A et al. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlations of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2000;97:3473-3478. DOI: 10.1073/pnas.050585397.
 34. Hitzl M, Drescher S, Kuip H, Schaffeler E, Fischer J, Schwab M et al. The C3435T mutation in the human MDR1 gene is associated with altered efflux of the P-glycoprotein substrate rhodamine 123 from CD56⁺ natural killer cells. *Pharmacogenetics.* 2001;11:293-298.
 35. Drescher S, Schaffeler E, Hitzl M, Hofmann U, Schwab M, Brinkmann U, et al. MDR1 gene polymorphisms and disposition of the P-glycoprotein substrate fexofenadine. *Br J Clin Pharmacol.* 2002;53:526-534. DOI: 10.1046/j.1365-2125.2002.01591.x.
 36. Siegsmond M, Brinkmann U, Schaffeler E. Association of the P-glycoprotein transporter MDR1(C3435T) polymorphisms with the susceptibility to tenal epithelial tumors. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13:1847-1854. DOI: 10.1097/01.asn.0000019412.87412.bc.
 37. Marzolini P, Buclin K. Polymorphisms in human MDR1 (P-glycoprotein): Recent advances and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther.* 2004;75:13-33. DOI: 10.1016/j.clpt.2003.09.012.
 38. Миронова ЖА, Трофимов ВИ, Дубина МВ. Фармакогенетические аспекты терапевтически резистентной бронхиальной астмы. *Пульмонология.* 2013;6:5-10. DOI: 10.18093/0869-0189-2013-0-6-691-703 [Mironova ZA, Trofimov VI, Dubina MV. Pharmacogenetic aspects of resistant bronchial asthma. *Russian Pulmonology.* 2013;6:5-10 (In Russ.)].
 39. Воропаев ЕВ, Рузанов ДЮ, Осипкина ОВ, Штанзе ВА, Переволоцкая ТВ, Переволоцкий АН и соавт. Ассоциация полиморфизма генов MDR1, ADRB2 и IL-13 с развитием трудноконтролируемой бронхиальной астмы. *Проблемы здоровья и экологии.* 2018;1:50-56 [Voropaev EV, Ruzanov DYu, Osipkina OV, Shtanze VA, Perevoloczkaya TV, Perevoloczkij AN et al. The association of the polymorphism of the MDR1, ADRB2 and IL-13 genes with the development of difficult-to-control bronchial asthma. *Problemy` zdorov'ya i e`kologii.* 2018;1:50-56 (In Russ.)].
 40. Duxkal F, Kurtulgan HK, Cevit Ö, Köksal B. Relationship Between Childhood Asthma and C3435T Multidrug Resistance 1 Gene. *J Clin Anal Med.* 2015;6(suppl 6):756-760.
 41. Tantisira KG, Lasky-Su J, Harada M, Murphy A, Litonjua AA, Himes BE et al. Genomewide Association between GLCC11 and Response to Glucocorticoid Therapy in Asthma. *New England Journal of Medicine.* 2011;365:1173-1183. DOI: 10.1056/nejmoa0911353.
 42. Chapman MS, Qu N, Pascoe S et al. Isolation of differentially expressed sequence tags from steroid-responsive cells using mRNA differential display. *Mol Cell Endocrinol.* 1995;108:1-7.
 43. Chapman MS, Askew DJ, Kuscuglu U, Miesfeld RL. Transcriptional control of steroid-regulated apoptosis in murine thymoma cells. *Mol Endocrinol.* 1996;10:967-978.
 44. Ho CY, Wong CK, Ko FW, Chan CH, Ho AS, Hui DS et al. Apoptosis and B-cell lymphoma-2 of peripheral blood T lymphocytes and soluble fas in patients with allergic asthma. *Chest.* 2002;122:1751-1758.
 45. Hu C, Xun Q, Li X, He R, Lu R, Zhang S, Hu X, Feng J. GLCC11 variation is associated with asthma susceptibility and inhaled corticosteroid response in a Chinese Han population. *Arch Med Res.* 2016;47:118-125. DOI: 10.1016/j.arcmed.2016.04.005.
 46. Cato AC, Nestl A, Mink S. Rapid actions of steroid receptors in cellular signaling pathways. *Sci STKE.* 2002;138:9. DOI: 10.1126/stke.2002.138.re9.
 47. Lu NZ, Cidlowski JA. The origin and functions of multiple human glucocorticoid receptor isoforms. *Ann NY Acad Sci.* 2004;1024:102-123.
 48. Bray PJ, Cotton RG. Variations of the human glucocorticoid receptor gene (NR3C1): pathological and in vitro mutations and polymorphisms. *Hum Mutat.* 2003;21:557-568. DOI: 10.1002/humu.10213.

49. Kaymak CM, Karabulut HG, Yürür Kutlay N, Ilgin Ruhi H, Tükün A, Olcay L. Association Between N363S and BclI Polymorphisms of the Glucocorticoid Receptor Gene (NR3C1) and Glucocorticoid Side Effects During Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment. *Turk J Haematol*. 2017;34:151-158. DOI: 10.4274/tjh.2016.0253.
50. Pietras T, Panek M, Tworek D, Oszejka K, Wujcik R, Górski P, Kuna P, Szymraj J. The Bcl I single nucleotide polymorphism of the human glucocorticoid receptor gene h-GR/NR3C1 promoter in patients with bronchial asthma: pilot study. *Mol Biol Rep*. 2011;38:3953-398. DOI: 10.1007/s11033-010-0512-5.
51. Panek M, Pietras T, Antczak A, Fabijan A, Przemęcka M, Górski P, Kuna P, Szymraj J. The N363S and I559N single nucleotide polymorphisms of the h-GR/NR3C1 gene in patients with bronchial asthma. *Int J Mol Med*. 2012;30:142-150. DOI: 10.3892/ijmm.2012.956.
52. Szczepankiewicz A, Breborowicz P, Sobkowiak et al. No association of glucocorticoid receptor polymorphisms with asthma and response to glucocorticoids. *Adv Med Sci*. 2008;53:245-250. DOI: 10.2478/v10039-008-0042-8.
53. Derendorf H. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of inhaled corticosteroids in relation to efficacy and safety. *Respir Med*. 1997;91(suppl. A):22-28.
54. Koch I, Weil R, Wolbold R, Brockmoller J, Hustert E, Burk O, Nuessler A, Neuhaus P, Eichelbaum M, Zanger U, Wojnowski L. Interindividual variability and tissue specificity in the expression of cytochrome P450 3A mRNA. *Drug Metab Dispos*. 2002;30:1108-1114. DOI: 10.1124/dmd.30.10.1108.
55. Moore CD, Roberts JK, Orton CR, Murai T, Fidler TP, Reilly CA et al. Metabolic pathways of inhaled glucocorticoids by the CYP3A enzymes. *Drug Metab Dispos*. 2013;41:379-389. DOI: 10.1124/dmd.112.046318.
56. Murai T, Reilly CA, Ward RM, Yost GS. The inhaled glucocorticoid fluticasone propionate efficiently inactivates cytochrome P450 3A5, a predominant lung P450 enzyme. *Chem Res Toxicol*. 2010;23:1356-1364. DOI: 10.1021/tx100124k.
57. Jönsson G, Aström A, Andersson P. Budesonide is metabolized by cytochrome P450 3A (CYP3A) enzymes in human liver. *Drug Metab Dispos*. 1995;23:137-142.
58. Stockmann C, Fassel B, Gaedigk R, Nkoy F, Uchida DA, Monson S et al. Fluticasone propionate pharmacogenetics: CYP3A4*22 polymorphism and pediatric asthma control. *J Pediatr*. 2013;162:1222-1227. DOI: 10.1016/j.jpeds.2012.11.031.
59. Stockmann C, Reilly CA, Fassel B, Gaedigk R, Nkoy F, Stone B, Roberts JK, Uchida DA, Leeder JS, Sherwin CM, Spigarelli MG, Yost GS, Ward RM. Effect of CYP3A5*3 on asthma control among children treated with inhaled beclomethasone. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136:505-507. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.02.009.
60. Quaranta S, Chevalier D, Allorfe D, Lo-Guidice JM, Migot-Nabias F, Kenani A et al. Ethnic differences in the distribution of CYP3A5 gene polymorphisms. *Xenobiotica*. 2006;36:1191-1200.
61. Seo T, Pahwa P, McDuffie HH, Yurube K, Egoshi M, Umemoto Y, Ghosh S, Fukushima Y, Nakagawa K. Association between cytochrome P450 3A5 polymorphism and the lung function in Saskatchewan grain workers. *Pharmacogenet Genomics*. 2008;18:487-493. DOI: 10.1097/FPC.0b013e-3282fb02ba.
62. Застрожина АК, Захарова ИН, Сычев ДА, Гришина ЕА, Рыжикова КА. Ассоциация полиморфизма 6986A>G гена CYP3A5 с эффективностью противовоспалительной терапии у детей с бронхальной астмой. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2019;64:73-77. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-3-73-77 [Zastrozhina AK, Zakharova IN, Sychev DA, Grishina EA, Ryzhikova KA. Association of CYP3A5 (6986A>G) gene polymorphism with the effectiveness of anti-inflammatory therapy in children with bronchial asthma. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics). 2019;64:73-77 (In Russ.)].
63. Hebbbar PB, Archer TK. Chromatin remodeling by nuclear receptors. *Chromosoma*. 2003;111:495-504.
64. Hawkins GA, Lazarus R, Smith RS, Tantisira KG, Meyers DA, Peters SP et al. The glucocorticoid receptor heterocomplex gene STIP1 is associated with improved lung function in asthmatic subjects treated with inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123:1376-1383. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.01.049.
65. Tantisira KG, Hwang ES, Raby BA, Silverman ES, Lake SL, Richter BG, Peng SL, Drazen JM, Glimcher LH, Weiss ST. TBX21: a functional variant predicts improvement in asthma with the use of inhaled corticosteroids. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101:18099-18104. DOI: 10.1073/pnas.0408532102.
66. Ye YM, Lee HY, Kim SH, Jee YK, Lee SK, Lee SH et al. Pharmacogenetic study of the effects of NK2R G231E G>A and TBX21 H33Q C>G polymorphisms on asthma control with inhaled corticosteroid treatment. *J Clin Pharm Ther*. 2009;34:693-701. DOI: 10.1111/j.1365-2710.2009.01054.x.
67. Tan WC. Viruses in asthma exacerbations. *Curr Opin Pulm Med*. 2005;11:21-26.
68. Kato A, Homma T, Batchelor J, Hashimoto N, Imai S, Wakiguchi H, Saito H, Matsumoto K. Interferon-alpha/beta receptor-mediated selective induction of a gene cluster by CpG oligodeoxynucleotide 2006. *BMC Immunol*. 2003;4:8. DOI: 10.1186/1471-2172-4-8.
69. Dahlin A, Denny J, Roden DM, Brilliant MH, Ingram C, Kitchner TE et al. CMTR1 is associated with increased asthma exacerbations in patients taking inhaled corticosteroids. *Immun Inflamm Dis*. 2015;3:350-359. DOI: 10.1002/iid3.73.
70. Park TJ, Park JS, Cheong HS, Park BL, Kim LH, Heo JS et al. Genome-wide association study identifies ALLC polymorphisms correlated with FEV1 change by corticosteroid. *Clin Chim Acta*. 2014;436:20-26. DOI: 10.1016/j.cca.2014.04.023.
71. Vigetti D, Monetti C, Prati M, Gornati R, Bernardini G. Genomic organization and chromosome localization of the murine and human allantoicase gene. *Gene*. 2002;289:13-17.
72. Kim TH, Chang HS, Park SM, Nam BY, Park JS, Rhim T et al. Association of angiotensin I-converting enzyme gene polymorphisms with aspirin intolerance in asthmatics. *Clin Exp Allergy*. 2008;38:1727-1737. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2008.03082.x.
73. Repapi E, Sayers I, Wain LV, Burton PR, Johnson T, Obeidat M et al. Genome-wide association study identifies five loci associated with lung function. *Nat Genet*. 2010;42:36-44. DOI: 10.1038/ng.501.
74. Postma DS, Meyers DA, Jongepier H, Howard TD, Koppelman GH, Bleecker ER. Genomewide screen for pulmonary function in 200 families ascertained for asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:446-452. DOI: 10.1164/rccm.200407-864OC.
75. Tantisira KG, Small KM, Litonjua AA, Weiss ST, Liggett SB. Molecular properties and pharmacogenetics of a polymorphism of adenyl cyclase type 9 in asthma: interaction between beta-agonist and corticosteroid pathways. *Hum Mol Genet*. 2005;14:1671-1677. DOI: 10.1093/hmg/ddi175.
76. Tantisira KG, Lake S, Silverman ES, Palmer LJ, Lazarus R, Silverman EK et al. Corticosteroid pharmacogenetics: association of sequence variants in CRHR1 with improved lung function in asthmatics treated with inhaled corticosteroids.

- Hum Mol Genet. 2004;13:1353-1359. DOI: 10.1093/hmg/ddh149.
77. Mougey EB, Chen C, Tantisira KG, Blake KV, Peters SP, Wise RA, Weiss ST, Lima JJ. Pharmacogenetics of asthma controller treatment. *Pharmacogenomics J.* 2013;13:242-250. DOI: 10.1038/tpj.2012.5.
 78. Dijkstra A, Koppelman GH, Vonk JM, Bruinenberg M, Schouten JP, Postma DS. Pharmacogenomics and outcome of asthma: no clinical application for long-term steroid effects by CRHR1 polymorphisms. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121:1510-1513. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.04.015.
 79. Vonk JM, Postma DS, Maarsingh H, Bruinenberg M, Koppelman GH, Meurs H. Arginase 1 and arginase 2 variations associate with asthma, asthma severity and beta2 agonist and steroid response. *Pharmacogenet Genomics.* 2010;20:179-186.
 80. Tantisira KG, Silverman ES, Mariani TJ, Xu J, Richter BG, Klanderman BJ et al. FCER2: a pharmacogenetic basis for severe exacerbations in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120:1285-1291. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.09.005.
 81. Tantisira KG, Damask A, Szeffler SJ, Schuemann B, Markezich A, Su J et al. Genome-wide association identifies the T gene as a novel asthma pharmacogenetic locus. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185:1286-1291. DOI: 10.1164/rccm.201111-2061OC.

Статья поступила 08.07.2019 г., принята к печати 11.09.2019 г.
Рекомендована к публикации М.Н. Болдыревой

Информационная страница

Застрожина Анастасия Константиновна, ГБУЗ «ДГП № 42 ДЗМ», врач аллерголог-иммунолог, г. Москва.

Захарова Ирина Николаевна, ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, зав. кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. академика Г.Н. Сперанского, Заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор, г. Москва.

Сычев Дмитрий Алексеевич, ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, ректор, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, г. Москва.

Дополнительные утверждения

Авторы согласны на публикацию представленной работы.

Авторы подтверждают, что данная рукопись в настоящее время не представлена для публикации в другие издания и не была принята для публикации в других изданиях.

BRONCHIAL ASTHMA: PHARMACOGENETIC APPROACHES TO OPTIMIZATION OF INHALED GLUCOCORTICOSTEROID THERAPY

Zastrozhina A.K.¹, Zakharova I.N.², Sychev D.A.²

¹Children's City Polyclinic No. 42 of the Moscow Healthcare Department; 23/2, Golubinskaya str., Moscow, 117463, Russian Federation

²Russian Medical Academy of Postgraduate Education of Russian Ministry of Health; 2/1-1, Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russian Federation

Key words: bronchial asthma, inhaled glucocorticosteroids, pharmacogenetics, asthma control therapy

According to national and international clinical guidelines, inhaled glucocorticosteroids (IGCS) are the most effective drugs in bronchial asthma (BA) therapy. However, IGCS do not always contribute to the full asthma control. In addition to external factors, including low adherence to medical recommendations, errors in the inhalation technique, comorbid conditions, lack of control over the effectiveness of therapeutic measures, and sometimes incorrect diagnosis, recently, much attention has been paid to pharmacogenetic mechanisms in reducing the effectiveness of asthma therapy. The article presents overview data on the pharmacogenetic features of reducing the effectiveness of inhaled corticosteroids in bronchial asthma therapy.