

УДК 616.248

РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОЛИМОРФИЗМОВ β_2 -АДРЕНОРЕЦЕПТОРА В ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОМ ОТВЕТЕ НА ТЕРАПИЮ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Павлова К.С., Мдинарадзе Д.С., Кофиади И.А., Курбачёва О.М.

ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России; 115522, Россия, г. Москва, Каширское ш., д. 24

Ключевые слова: бронхиальная астма, базисная терапия, контроль астмы, полиморфизм генов, β_2 -адренорецепторы, ADRB2, Arg16, Gly16, бронхолитические средства, короткодействующие β_2 -агонисты, КДБА, длительно действующие β_2 -агонисты, ДДБА, короткодействующие антихолинергические препараты, КДАХП, длительно действующие антихолинергические препараты, ДДАХП, тиотропия бромид

Статья представляет собой реферативно-аналитический обзор исследований, посвященных изучению полиморфизмов генов β_2 -адренорецептора (ADRB2) и их ассоциаций со степенью тяжести бронхиальной астмы (БА) и ответа на стандартную фармакотерапию. Результаты анализа продемонстрировали высокую неоднородность полученных данных, что усугубляется различным целями, задачами и дизайном этих исследований. Учитывая то, что полиморфизм гена ADRB2 влияет на экспрессию данного рецептора, можно было бы предположить, что такие пациенты с БА будут демонстрировать низкий ответ на короткодействующие β_2 -агонисты (КДБА) и длительно действующие β_2 -агонисты (ДДБА), а в качестве бронхолитической терапии для них предпочтительны коротко- и длительно действующие холинергические средства. По изученным нами публикациям невозможно сделать однозначного вывода о связи полиморфизмов генов ADRB2 и ответа на КДБА и ДДБА. Данные, демонстрирующие распространенность гомозиготных аллелей и изучаемых ассоциаций среди представителей различных популяций, противоречивы. Достижение контроля над симптомами является основной целью терапии БА, в то же время, несмотря на наличие современных эффективных фармакологических средств, для ограниченного контингента среди пациентов с БА это не представляется возможным. Данные аспекты обуславливают необходимость изучения молекулярно-генетических механизмов патогенеза БА с целью улучшения диагностики и индивидуального подхода к выбору фармакотерапии для пациентов с плохим контролем БА.

Бронхиальная астма (БА) — гетерогенное заболевание, характеризующееся хроническим воспалением дыхательных путей, наличием респираторных симптомов, таких как свистящие хрипы, одышка, заложенность в груди и кашель, которые варьируют по времени и интенсивности и возникают вместе с вариабельной обструкцией дыхательных путей [1].

Диагностически значимым критерием БА является обратимость бронхиальной обструкции, определяемая при спирометрии, при увеличении объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) на 12% и/или 400 мл в сравнении с исходными показателями после ингаляции β_2 -агониста

(200 мкг салбутамола) [1]. При этом в предыдущих клинических руководствах рассматривалась возможность использования других бронходилатационных средств — антихолинергических (ипратропия бромид), в таком случае прирост $ОФВ_1$ оценивается через 30–45 мин после ингаляции [2, 3]. Нередко в клинической практике в качестве «препарата скорой помощи» для купирования приступов удушья пациенты отдают предпочтение короткодействующим антихолинергическим препаратам (КДАХП), мотивируя большей эффективностью этих препаратов в сравнении с короткодействующими β_2 -агонистами (КДБА). Можно предположить, что в основе клинического ответа на бронхолитическую терапию лежат молекулярно-генетические отличия.

Основной группой фармакологических средств для базисной терапии БА с целью достижения и поддержания контроля заболевания являются комбинации ингаляционных глюкокортикостероидов

Адрес для корреспонденции

Павлова Ксения Сергеевна

E-mail: ksenimedical@gmail.com

(ИГКС) и длительно действующих β_2 -агонистов (ДДБА), продемонстрировавшие в клинических исследованиях высокую эффективность и безопасность [1, 4]. В то же время для пациентов с тяжелой и среднетяжелой БА отмечается переменный ответ на стандартную терапию, что в некоторых случаях не позволяет достичь полного контроля БА.

Патогенез БА

В основе патогенеза БА лежит неспецифическое повышение реактивности бронхов (гиперреактивность бронхов), являющееся прямым следствием воспалительного процесса в бронхиальной стенке. Гиперреактивность бронхов – это свойство дыхательных путей отвечать бронхоспастической реакцией на разнообразные специфические (аллергические) и неспецифические (холодный, влажный воздух, резкие запахи, физическая нагрузка, смех и др.) стимулы. Чем выше реактивность бронхов, тем тяжелее протекает заболевание. Но при этом доминирующие механизмы пока не определены [5].

Регуляция тонуса бронхиальной мускулатуры находится под контролем парасимпатической и

симпатической нервной системы. Стимуляция парасимпатического отдела приводит к повышению тонуса бронхиальной мускулатуры, стимулирует секрецию слизистых желез дыхательных путей. Эти реакции опосредуются выделением ацетилхолина в окончаниях постганглионарных нервных волокон и влиянием на М-холинорецепторы [6].

Ацетилхолиновый мускариновый рецептор (М-холинорецептор, М-ХР), так же как и β_2 -адренергический рецептор (ADRB2), относится к классу серпентиновых рецепторов (*G-protein-coupled receptors*, GPCR, рецепторы, сопряженные с G-белком), осуществляющих передачу сигнала через гетеротримерные G-белки.

Сигнальные G-белки (белки, связывающие гуанозиновые нуклеотиды, гуанозинтрифосфат-связывающие белки) являются универсальными посредниками и осуществляют трансдукцию сигнала от мембранных рецепторов к эффекторным ферментам и ионным каналам (см. рисунок). Каждый из этих белков состоит из трех отдельных субъединиц, обозначаемых α , β , γ в порядке снижения молекулярной массы; α -субъединица тримера

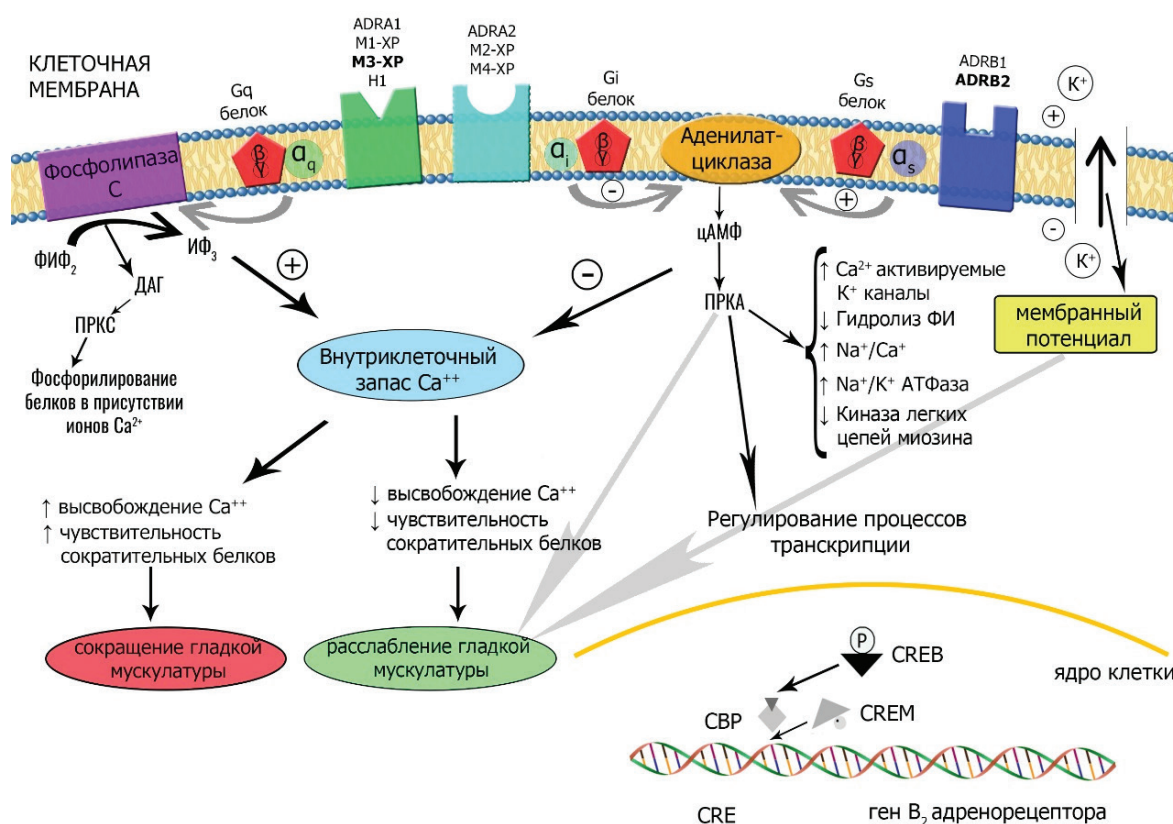


Рисунок. Реализация фармакологического ответа агонистами β_2 -адренорецепторов и М-холинорецепторов. ADRA1 – α_1 -адренорецептор; ADRA2 – α_2 -адренорецептор; ADRB1 – β_1 -адренорецептор; ADRB2 – β_2 -адренорецептор; M₁-ХР, M₂-ХР, M₃-ХР, M₄-ХР – М-холинорецепторы 1-, 2-, 3-, 4-го типа; H₁ – гистаминовый рецептор 1-го типа; G-белки s, i, q – сигнальные белки, связывающие гуанозиновые нуклеотиды; α -, β -, γ -субъединицы G-белка; цАМФ – циклический аденозинмонофосфат; ПРКА – протеинкиназа А; ПРКС – протеинкиназа С; ФИФ₂ – фосфатидилинозитолдифосфат; ДАГ – диацилглицерол; ИФ₃ – инозитолтрифосфат; ФИ – фосфатидилинозитол; CRE – cAMP response element, цАМФ-чувствительный элемент; CREB – cAMP response element binding protein, транскрипционный фактор, ДНК-связывающий белок; СВР – CREB-binding protein, CREB-связывающий белок; CREM – cAMP response element modulator, модулятор, ответный элемент цАМФ

связывает гуаниннуклеотиды и является главным посредником влияния G-белков на их эффектор. Основной функцией β - и γ -субъединиц тримера является поддержка взаимодействия α -субъединицы с плазматической мембраной и рецепторами. Сигнальные G-белки взаимодействуют с цитозольными (внутриклеточными) участками полипептидной цепи; активизируют и запускают в клетке-мишени каскад биохимических реакций, изменяющих ее функциональную активность, то есть инициируют первичный фармакологический ответ [7].

Функциональные различия между членами семейства G-белков первично определяются отличиями в α -субъединицах: Gs – стимулируют аденилатциклазу, Gi – ингибируют аденилатциклазу, Gq – активируют фосфолипазу C.

Стимуляция ADRB2 (КДБА/ДДБА) сопровождается его связыванием с α_s -субъединицей Gs-протеина (см. рисунок). Образование этого комплекса приводит к активации аденилатциклазы, катализирующей синтез циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Последний повышает активность протеинкиназы А (ПКА), которая фосфорилирует внутриклеточные белки. Это приводит к торможению киназы легких цепей миозина, снижению внутриклеточной концентрации Ca^{2+} за счет уменьшения гидролиза фосфотидилинозитола (ФИ) и стимуляции Ca^{2+}/Na^+ -обмена, а также активации K^+ -каналов большой проводимости (максиканалов) и как результат – к расслаблению гладкой мускулатуры бронхов [8, 9]. Активированная ПКА проникает в ядро и фосфорилирует ДНК-связывающий белок (CRE binding protein – CREB). CREB связан с цАМФ-чувствительным элементом (cAMP response element – CRE). Взаимодействие CREB и CRE происходит через специальный белок (CREB-binding protein – CBP) и регулируется другим фактором транскрипции (CRE modulator – CREM). Этот фактор транскрипции, вероятно, ответственен за плотность ADRB2 на мембранах различных клеток. Кратковременное воздействие β_2 -агонистов может транзиторно повышать экспрессию генов и увеличивать синтез рецепторных белков. Продолжительное влияние этих средств способно приводить к уменьшению количества ADRB2 на клеточных мембранах (down-регуляция рецепторных молекул) [9].

ADRB2 присутствуют в гладкомышечных, эпителиальных и железистых клетках дыхательных путей, а также представлены на лимфоцитах, макрофагах и других клетках. Активация ADRB2 вызывает бронходилатирующее действие, тормозит высвобождение медиаторов из провоспалительных клеток, снижает проницаемость капилляров, повышает мукоцилиарный клиренс [10].

В отличие от сигнальных G_s -белков активация сигнальных G_i -белков (в результате стимуляции α_2 -адренорецепторов, активации M_2 - и M_4 -хо-

линорецепторов, D_2 -дофаминовых рецепторов, аденозиновых рецепторов) подавляет активность аденилатциклазы, что влечет за собой уменьшение концентрации в клетках-мишенях цАМФ. Уменьшение содержания цАМФ в клетках-мишенях вызывает снижение силы сердечных сокращений, увеличение тонуса сосудов и бронхов, то есть эффект, обратный тому, который оказывает на клетки-мишени увеличение содержания в них цАМФ. Помимо этого ряд сигнальных G_i -белков принимает участие в регуляции функциональной активности трансмембранных ионных Ca^{2+} - и K^+ -каналов [7].

Имеются доказательства того, что ADRB2 способен связываться не только с α_s , но и α_i -субъединицей и что в отсутствие β_2 -агониста рецептор находится в некотором равновесном состоянии, но с преобладанием фоновой активности. Показано, что мутации в одной аминокислоте, произведенные в ADRB2, приводят к сдвигу равновесного покоя в сторону активированного состояния и с устойчивым увеличением внутриклеточных вторичных мессенджеров в отсутствие агониста [11].

Активация сигнальных G_q -белков (в результате стимуляции α_1 -адренорецепторов, активации M_1 - и M_3 -холинорецепторов, H_1 -гистаминовых рецепторов) способствует активизации другого эффекторного элемента клеток-мишеней – фермента фосфолипазы C, который в свою очередь стимулирует образование в клетках-мишенях вторичных мессенджеров – диацилглицерола (ДАГ) и инозитол-1,4,5-трифосфата (ИТФ) [7]. Первый из них (ДАГ) связан с клеточной мембраной и инициирует биохимические реакции, принимающие участие в регуляции сократительного статуса, роста и деления клеток, секреции клетками-мишенями некоторых гормонов. Под влиянием фермента фосфолипазы A_2 ДАГ может метаболизироваться до арахидоновой кислоты, принимающей участие в синтезе таких биологически активных веществ, как эйкозаноиды – простагландины, простациклины, тромбоксаны, лейкотриены. Вторым вторичным мессенджером – ИТФ – не фиксируется на клеточной мембране и перемещается во внутриклеточную среду (цитозоль), где он инициирует выделение ионов Ca^{2+} из клеточных депо, то есть способствует переходу неактивных ионов Ca^{2+} в активную форму. В результате в зависимости от органов-мишеней, в которых этот процесс происходит, инициируются усиление сократительной функции миокарда и скелетной мускулатуры, повышение тонуса гладкой мускулатуры сосудов, бронхов, матки, увеличение секреторной активности железистой ткани, стимуляция высвобождения нейромедиаторов из нервных окончаний и т. д. [7].

Помимо прямой взаимосвязи между вторичными мессенджерами – ДАГ и ИТФ и, следова-

тельно, сигнальными G_q -белками, у ионов Ca^{2+} в физиологических условиях существует достаточно сложное взаимодействие со вторичным мессенджером цАМФ, активность которого регулируют сигнальные G_s - и G_i -белки. Так, показано, что свободные ионы Ca^{2+} , поступающие в цитоплазму нервной клетки через систему «кальмодулин – Ca^{2+} », инициируют снижение содержания цАМФ в клетке. Вместе с тем для поддержания в открытом состоянии кальциевых ионных каналов в клетке необходимы высокие концентрации цАМФ, то есть инициируемое комплексом «кальмодулин – Ca^{2+} » снижение содержания цАМФ влечет за собой прекращение поступления свободных ионов Ca^{2+} в цитоплазму. С другой стороны, есть данные о том, что вторичный мессенджер цАМФ усиливает поглощение свободных ионов Ca^{2+} саркоплазматическим ретикуломом, то есть способствует переходу ионов Ca^{2+} из свободной, (активной) формы в связанную (неактивную) форму [7].

Рецепторы, связанные с G-белками, теряют чувствительность после длительной экспозиции со своими лигандами (десенситизация). Механизмы, посредством которых может происходить десенситизация, состоят из трех основных процессов: отщепление рецепторов от аденилатциклазы, интернализация несвязанных рецепторов и фосфорилирование интернализированных рецепторов. Различают две формы потери чувствительности (десенситизации): гомологичную, при которой сокращается число активированных рецепторов; и гетерологическую, при которой активированный рецептор вызывает сокращение числа рецепторов других типов [7].

Бронхолитическая терапия

Бронхолитическая терапия – это метод фармакотерапии, направленный на устранение бронхиальной обструкции при различных патологических состояниях и заболеваниях (прежде всего при БА и хронической обструктивной болезни легких) за счет воздействия на тонус мышечного слоя бронхов. Проведение бронхолитической терапии осуществляется при помощи средств, обладающих бронхолитическим действием, основными из которых являются: β_2 -агонисты, м-холиноблокаторы и метилксантины.

Согласно международным и национальным клиническим рекомендациям, на всех ступенях терапии БА используются β_2 -агонисты [1, 4].

β_2 -агонисты (КДБА и ДДБА) вызывают бронходилатацию, в первую очередь в результате непосредственной стимуляции ADRB2 гладких мышц дыхательных путей. Доказательства этого механизма были получены как *in vitro* (при воздействии изопротеренола происходило расслабление бронхов человека и отрезков легочной ткани), так и *in vivo*

(быстрое падение сопротивления дыхательных путей после ингаляций бронхолитика) [11–13].

Селективные агонисты ADRB2 короткого действия (КДБА) находят широкое применение для оказания неотложной помощи при обострении БА. Назначение КДБА способствует быстрому купированию возникших симптомов БА и восстановлению бронхиальной проходимости. К КДБА относят сальбутамол (вентолин), фенотерол (беротек), тербуталин. ДДБА (сальметерол, формотерол, вилантерол) находят применение в качестве базисной противоастматической терапии в сочетании с ИГКС. Отмечается индивидуальная вариабельность ответа на различные лекарственные средства, относящиеся к группе ДДБА.

Начало и продолжительность действия β_2 -агонистов связаны с размером молекулы и ее физико-химическими свойствами. Препараты обладают разной липофильностью, и это различие определяет особенности действия препаратов [11, 14]. Сальбутамол, являясь КДБА, взаимодействует с рецептором через водную фазу через 1–5 мин благодаря небольшим размерам молекулы и гидрофильности, чем объясняется быстрое начало действия, но из-за быстрого вымывания из зоны рецептора продолжительность его действия не превышает 4–6 ч. Сальметерол имеет длинную молекулу; по липофильности он в 10 000 раз превосходит сальбутамол. Сальметерол быстро проникает в липофильную область клеточной мембраны, а затем диффундирует через этот слой к рецептору, что обеспечивает длительное (12 ч) действие препарата, но его бронхолитический эффект наступает гораздо медленнее (в среднем через 20–30 мин) [11, 14]. Формотерол в отличие от сальметерола является умеренно липофильным препаратом, способным быстро взаимодействовать с рецептором, поэтому его действие начинается через 1–3 мин. В то же время он проникает в липофильную область мембраны, откуда постепенно выделяется для повторного взаимодействия с активным участком рецептора, благодаря чему продолжительность действия достигает 12 ч [11, 14]. Применение сальметерола при обострении БА может приводить к развитию парадоксальной бронхоконстрикции при повышении доз, а также в сочетании с КДБА. Формотерол обладает уникальной промежуточной липофильностью, позволяющей ему действовать как через водную фазу, так и через липидную, благодаря чему бронхолитический эффект наступает быстро и сохраняется в течение 12 ч. Кроме того, формотерол имеет дозозависимый эффект во всем диапазоне применяемых доз. Исследования последних лет показали, что формотерол крайне редко вызывает реакции парадоксальной бронхоконстрикции, является полным β_2 -агонистом, и у него отсутствует антагонистическое действие по отношению к КДБА, что имеет огромное клиническое значение в ситуа-

циях, предусматривающих сочетанный прием ДДБА и КДБА [14].

M-холинолитики (конкурентные антагонисты ацетилхолина) блокируют мускариновые рецепторы, устраняя эффекты парасимпатикотонии на постсинаптические рецепторы бронхов. При этом чувствительность M-холинорецепторов с возрастом не уменьшается в отличие от ADRB2 [15]. Наиболее известным и широко применяемым в настоящее время из числа ингаляционных антихолинэргических препаратов короткого действия (КДАХП) является ипратропия бромид, который чаще используется в комбинации с КДБА (ипратропия бромид/фенотерол, Беродуал®). Для антихолинэргических препаратов характерны высокая эффективность и безопасность при длительном применении, отсутствие тахифилаксии и кардиотоксического действия. При недостаточном контроле БА на 3–5-й ступени, согласно GINA, как один из вариантов рассматривается добавление ДДАХП (тиотропия бромида) [1, 4].

Молекулярная генетика БА

Наличие генетических факторов, влияющих на развитие и течение астмы, послужило поводом к выделению генетических фенотипов БА. На сегодняшний день известно по крайней мере 50 генов, среди которых можно выделить «главные» гены, гены-«модификаторы» и гены-«кандидаты», взаимодействие которых определяет фенотипические особенности БА [16, 17]. Верифицированы несколько групп генов-кандидатов, которые обуславливают предрасположенность к развитию атопии, гиперреактивность бронхов, а также влияют на восприимчивость к терапии [16, 17].

Ген ADRB2 располагается на длинном плече хромосомы 5q32 рядом с кластером генов, кодирующих цитокины и глюкокортикоидный рецептор. Ген ADRB2 относится к генам рецепторных молекул, контролирующим лабильность бронхов. В кодирующей части гена ADRB2, расположенного на хромосоме 5q32, выявлены 9 полиморфизмов, 3 из которых (Arg16Gly, Gln27Glu, Thr164Ile) изменяют функциональные особенности рецептора, ассоциированы с астматическими фенотипами и эффективностью ответа на КДБА [18]. Поскольку замена Thr164Ile выявляется очень редко, исследования данного полиморфизма затруднены.

Полиморфизм Arg16Gly (международный код полиморфизма: rs1042713). Участок ДНК в кодирующей белок области гена ADRB2, в которой происходит замена нуклеотида гуанина (G) на аденин (A), называется генетическим маркером G46A. Если в данной позиции находится гуанин (G), такой вариант гена обозначается как G-аллель, а если аденин (A) – A-аллель. В результате данной замены в аминокислотной последовательности белка ADRB2 в позиции 16

аргинин заменяется на глицин (Arg16Gly). Таким образом, возможны следующие варианты: Arg16Arg, Arg16Gly, Gly16Gly. В исследованиях *in vitro* показано изменение функциональной активности ADRB2 [19]. В ограниченных исследованиях показано, что больные, гомозиготные по этим вариантам гена, быстро теряют чувствительность к КДБА и требуют лечения гормональными препаратами [20].

Полиморфизм Glu27Gln (международный код полиморфизма: rs1042714), генетический маркер C79G, характеризующий замену нуклеотида цитозина на гуанин. В результате данной замены в аминокислотной последовательности в позиции 27 глутамин заменяется на глутаминовую кислоту в белке (Glu27Gln). В ограниченных исследованиях было показано, что аллель Glu27 ассоциирована с пониженной чувствительностью дыхательных путей пациентов с БА к метахолину [21].

Мета-анализ ассоциаций полиморфизмов генов ADRB2 с фенотипами БА, проведенный Contopoulos-Ioannidis и соавт. и опубликованный в 2005 г., включал анализ 28 исследований и показал, что ни аллель Gly16, ни Glu27 не вносят вклад в общую предрасположенность к БА (отношение шансов [OR] 1,01; 95% CI 0,9–1,13; OR 0,95; 95% CI 0,83–1,09 соответственно) или к бронхиальной гиперреактивности (OR 0,9; 95% CI 0,77–1,05; OR 1,07; 95% CI 0,94–1,22 соответственно) [22]. Наблюдалась сильная связь Gly16 с ночной БА (OR 2,2; 95% CI 1,56–3,11) и менее сильная связь с тяжелой или среднетяжелой БА (OR 1,42; 95% CI 1,04–1,94). Для аллеля Gly27 таких эффектов не наблюдалось (OR 1,02; 95% CI 0,74–1,4 и OR 0,82; 95% CI 0,59–1,14 соответственно). Кроме того, были доказательства того, что гомозиготы Gly16Gly имели более высокий риск развития ночной БА (OR 5,15; 95% CI 2,44–10) [22, 23].

Учитывая разнородность исследований в данной области, мы решили провести собственный анализ некоторых исследований.

Популяционные исследования полиморфизмов генов ADRB2

Распространенность гомозиготных и гетерозиготных вариантов (Arg16Arg, Arg16Gly, Gly16Gly) в популяции зависит от расовой и этнической принадлежности. В масштабное популяционное исследование, проведенное в США, были включены 15 792 взрослых, из них 10 918 белых и 4016 черных. Частота выявления аллелей в общей группе была следующей: Arg16Arg – 16%, Arg16Gly – 48%, Gly16Gly – 36%. В отношении гомозигот имелись расовые отличия: для белых Arg16Arg – 13%, Arg16Gly – 48%, Gly16Gly – 39%; для черных Arg16Arg – 24%, Arg16Gly – 49%, Gly16Gly – 27%. Среди данных индивидуумов было не более 2% лиц,

использующих КДБА (вероятно, страдающие БА), а также около 20% лиц, страдающих ХОБЛ. У всех, включенных в исследование, оценивали легочную функцию, в том числе $ОФВ_1$. Было показано, что среди черных с генотипом Arg16Arg и использующих КДБА показатели легочной функции были лучше, чем у Arg16Gly и Gly16Gly. Такой связи не было получено среди представителей белой расы, использующих КДБА. Также не было выявлено ассоциаций между различными генотипами и смертностью ни в общей популяции, ни среди пациентов с БА [24].

Другое масштабное исследование проведено в Великобритании (Basu и соавт.), в которое были включены 1182 молодых пациента, страдающих БА, оценивали распространенность полиморфизмов по 16-й и 27-й позиции. Распределение генотипов для 16-й позиции было следующим: Arg16Arg – 15,3%, Arg16Gly – 43,8%, Gly16Gly – 40,8%. Распределение генотипов для 27-й позиции было следующим: Glu27Glu – 20,3%, Glu27Gln – 49,2%, Gln27Gln – 30,5% [25].

Исследования, посвященные изучению связи полиморфизмов ADRB2 с рисками обострений и степенью тяжести БА

В исследовании Basu и соавт. также оценивали ассоциации полиморфизмов ADRB2 с рисками обострений БА. Было показано, что пациенты, имеющие аллель Arg16 и использующие ежедневно КДБА и ДДБА, были более предрасположены к обострениям БА (OR 1,64; 95% CI 1,22–2,2; $p=0,001$), что не являлось риском для пациентов с данной аллелью, но не использующих ежедневно КДБА и ДДБА [25].

Аналогичные результаты представил Taylor в 2000 г.: гомозиготы Arg16Arg, использующие ежедневно КДБА, были более предрасположены к обострениям БА (OR 1,91; 95% CI 1,07–3,12; $p=0,005$) [26]. Он также не выявил ассоциаций между различиями генотипов по 27-й позиции и риском обострения БА [26].

В исследовании Л.К. Саркисяна изучалась частота выявления аллели Gly16 в популяционной выборке и в выборке больных БА, устанавливали зависимость частоты аллели от степени тяжести БА. Распределение генотипов среди здоровых добровольцев было следующим: Arg16Arg – 6,25%, Arg16Gly – 56,25%, Gly16Gly – 37,5%). Была отобрана группа пациентов, страдающих БА ($n=30$; Arg16Arg – 13,3%, Arg16Gly – 53,3%, Gly16Gly – 33,4%), которую разделили на подгруппы в зависимости от тяжести течения заболевания. Было отмечено, что у носителей аллели Gly16 БА характеризовалась среднетяжелым и тяжелым течением [27].

Ю.Ю. Федорова и соавт. в свою очередь в 2013 г. провели анализ 14 исследований в отношении по-

лиморфизмов генов ADRB2, продемонстрировав неоднородность результатов, нередко противоречивших друг другу, и в целом не выявив отличий в распределении вариантов аллелей по 16-й и 27-й позиции среди больных БА и контрольной группой здоровых лиц той же этнической группы [28]. В собственном исследовании, в которое были включены 208 больных БА и 150 здоровых неродственных индивидов, проживающих на территории Республики Башкортостан русской этнической принадлежности, распределение генотипов для 16-й позиции среди здоровых лиц / больных БА было следующим: Arg16Arg – 12,7 vs 14,5%, Arg16Gly – 50 vs 49,8%, Gly16Gly – 37,3 vs 35,7% соответственно, а для 27-й позиции: Glu27Glu – 16 vs 14%, Glu27Gln – 50,7 vs 57%, Gln27Gln – 33,3 vs 29% соответственно. У пациентов с более низкими значениями $ОФВ_1$ (60–80% от д.в.) и тяжелой формой БА аллель Arg16 выявлялась чаще, чем в контрольной группе (49 vs 37,7%; OR 1,59; CI 95% 1,02–2,5). Отличий в распределении частот аллелей и генотипов полиморфного варианта Glu27Gln при сравнении групп пациентов с различными показателями спирометрии и контроля БА обнаружено не было [28]. Оценка ответа на фармакотерапию в данной работе не проводилась.

Несколько исследований было посвящено изучению ассоциаций полиморфизма ADRB2 и фенотипа ночной БА. В исследование Turki и соавт. были включены 45 пациентов с БА, из них 23 имели фенотип ночной БА [29]. Данная группа характеризовалась более низкими показателями $ОФВ_1$, чем группа с не ночной БА (70,9% от должных величин vs 85% соответственно), выраженным снижением ПСВ в ночные часы от исходных величин (34 vs 2,3%), а также более высоким объемом фармакотерапии (пациенты в обеих группах получали КДБА на регулярной основе, в группе ночной БА также использовали теофиллин и ИГКС). Оценивали частоту аллелей по 16-, 27- и 164-й позициям. Было показано, что среди пациентов с ночной БА чаще встречались носители аллели Gly16 (80,4 vs 52,2), кроме того, среди 23 пациентов с ночной БА 16 (69,9%) больных были гомозиготами Gly16Gly [29].

Аналогичные результаты получены в исследовании Karim и соавт., в которое были включены 200 египетских детей (90 с ночной БА и 110 здоровых). Аллель Gly16 чаще встречалась среди больных БА (OR 1,8; 95% CI 1,2–2,8), гомозиготы Gly16Gly имели более высокий риск развития ночной БА (OR 3,2; 95% CI, 1,3–7,7; $p=0,003$) [23].

Исследования, посвященные ассоциациям полиморфизма ADRB2 с ответом на фармакотерапию БА

Прежде чем представить данные некоторых исследований, посвященных изучению взаимосвязей

полиморфизмов ADRB2 и ответа на фармакотерапию, стоит уточнить, что одним из обязательных критериев включения в эти исследования, согласно GINA, была обратимость бронхиальной обструкции – прирост ОФВ₁ после ингаляции КДБА (вентолина или альбутерола) на 12% (для некоторых исследований 15%) и 200 мл и более, то есть исходно все пациенты имели положительный ответ на КДБА. Критериями невключения были курящие (или курившие ранее) пациенты с индексом курения более 10 пачка/лет и наличие других хронических бронхолегочных заболеваний, кроме БА.

В мультицентровое рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование Wechsler и соавт. были включены 87 взрослых пациентов, из которых 42 имели генотип Arg16Arg, а 45 – Gly16Gly, со среднетяжелой БА, использующих в качестве базисной терапии средние дозы ИГКС (бекламетазон 240 мкг дважды в день). Всем пациентам дополнительно было назначен сальметерол 50 мкг дважды в день или плацебо. Первичные точки оценки эффективности терапии – изменение утреннего ПСВ. Через 18 нед как в группе Arg16Arg, так и в группе Gly16Gly, получавших сальметерол, отмечен прирост утреннего ПСВ на 21,4 л/мин (95% CI 11–32,1; $p < 0,0001$) в сравнении с группой плацебо. Не выявлено отличий для генотипов Arg16Arg и Gly16Gly. Чувствительность к метахолину не отличалась у пациентов Arg16Arg, получавших сальметерол или плацебо. В то же время для гомозигот Gly16Gly, получавших сальметерол или плацебо, чувствительность к метахолину отличалась в 2,5 раза [30].

Park и соавт. для своего исследования отобрали 138 пациентов с тяжелой БА, с исходным уровнем ОФВ₁ 50–60%. Все (100%) пациенты получали базисную противоастматическую терапию высокими дозами ИГКС (>800–1600 мкг в пересчете на будесонид) в комбинации с ДДБА, около 30% дополнительно получали теofilлин, около 40% – антилейкотриеновые препараты, 10% – пероральные ГКС. Исследование было открытым, всем пациентам дополнительно был назначен тиотропия бромид (ТБ) 18 мкг ингаляционно, один раз в день, продолжительность терапии 12 нед. Каждые 4 нед проводили контрольные визиты для оценки легочной функции, оценки обострений БА и потребовавшихся в связи с этим госпитализаций. У 80 пациентов из 138 включенных было выполнено генотипирование полиморфизмов ADRB2 и мускариновых рецепторов. Хороший ответ на добавление ТБ к базисной терапии высокими дозами ИГКС в комбинации с ДДБА был продемонстрирован у 46 (30,3%) из 138 пациентов, что заключалось в повышении ОФВ₁ на 15% от исходного уровня и улучшении контроля. Положительный ответ на ТБ был ассоциирован с наличием аллеля Arg16. Кроме того, 13 (46,4%) из

28 ответивших на терапию являлись гомозиготами Arg16Arg. Среди пациентов, продемонстрировавших плохой ответ на ТБ, преобладали пациенты с генотипом Arg16Gly (65,4%). Не выявлено связи между ответом на ТБ и полиморфизмами в 27-й позиции. Интересно, что среди этих пациентов (которые соответствовали тяжелой неконтролируемой БА) преобладал генотип Glu27Glu (75%) [31].

Bateman и соавт., учитывая результаты Wechsler и предположив, что именно генотип Arg16Arg ассоциирован с неадекватным ответом на КДБА, провели сравнительное 16-недельное исследование эффективности и безопасности сальметерола и ТБ у пациентов, гомозиготных Arg16Arg. В рандомизированное, плацебо-контролируемое клиническое исследование были включены 388 пациентов со среднетяжелой БА и недостаточным контролем на фоне базисной терапии ИГКС (400–1000 мкг в пересчете на будесонид). Пациенты были разделены на три группы: в 1-й группе пациенты дополнительно получали ТБ (Респимат) 5 мкг ежедневно вечером, во 2-й – сальметерол 50 мкг дважды в день, в 3-й группе – плацебо. Оценка эффективности проводилась по изменению ПСВ. В 1-й и 2-й группе было отмечено достоверное улучшение показателей ПСВ в сравнении с плацебо. Не было отмечено статистически достоверных отличий между ответом на терапию ТБ или сальметеролом [32].

В российском исследовании (О.Н. Брянцева и соавт.) выявляли связь полиморфизма ADRB2 с ответом на терапию КДБА в период обострения. Были отобраны 208 детей с БА различной степени тяжести, которых разделили на две группы в зависимости от эффективности терапии КДБА в период обострения БА. При генетическом исследовании было выявлено, что в группе пациентов, которые хуже отвечали на КДБА, чаще имели генотип Gly16Gly, чем Arg16Gly и Arg16Arg [33].

В одном из недавних исследований (Jovicic и соавт.) оценивали распространенность различных полиморфизмов ADRB2, взаимосвязь со степенью тяжести и ответом на фармакотерапию. В исследовании были включены 54 ребенка сербской национальности, имевших подтвержденный диагноз БА. Было сформировано три группы в зависимости от степени тяжести заболевания: легкой, средней и тяжелой степени тяжести. Распределение генотипов для 16-й позиции было следующим: Arg16Arg – 24,1%, Arg16Gly – 35,2%, Gly16Gly – 40,7%. Распределение генотипов для 27-й позиции было следующим: Glu27Glu – 9,2%, Glu27Gln – 27,8%, Gln27Gln – 63%. В данном исследовании было показано, что генотип Arg16Arg ассоциируется с легкой формой БА и лучшим ответом на салбутамол. Для 27-й аллели статистически значимых различий не получено [34].

Заключение

Ограниченность и высокая дискордантность литературных данных не позволяют сделать однозначных выводов относительно ассоциаций полиморфизмов генов ADRB2 со степенью тяжести БА и ответом на фармакотерапию. Имеются расовые и этнические особенности в распределении полиморфизмов среди здоровых представителей популяции, которые нельзя не учитывать при частоте выявления данных генотипов среди больных БА. Исследования проводились на ограниченной выборке, что снижает статистическую достоверность выявляемых отличий. Для оценки фармакотерапии требуются более продолжительные исследования, которые могут выявить эффект тахифилаксии или побочные эффекты при длительной терапии. При анализе данных необходимо учитывать не только возможное изменение функциональной активности ADRB2 (как результат полиморфизма генов), но и сложную кинетику β -адренорецепторов и особенности их взаимодействия с агонистами, эффект десенситизации ADRB2 (как механизм саморегуляции), особенности фармакокинетики ДДБА, когда плохой ответ на фармакотерапию может быть обусловлен иными (негенетическими) факторами.

Как уже упоминалось, критерием включения во все вышеупомянутые исследования была обратимость бронхиальной обструкции в ответ на ингаляцию КДБА, то есть исходно все пациенты имели положительный ответ на КДБА. Не рассмотрена группа пациентов, имеющих низкий/отсутствие ответа на КДБА, при этом демонстрирующих обратимость бронхиальной обструкции после ингаляции антихолинергических препаратов.

Ведение пациентов с БА тяжелого, плохо контролируемого течения требует индивидуального подхода к лечебной тактике, связанного с особенностями фенотипа тяжелой БА. В комплексную терапию таких пациентов должны включаться дополнительные методы лечения, одним из которых могут быть антихолинергические препараты, что логично обосновывается патогенетическими особенностями фенотипа тяжелой БА и доказано результатами клинических и наблюдательных исследований.

Молекулярные механизмы, лежащие в патогенезе развития тяжелой БА, являются недостаточно изученными, а вариабельность существующих в современной научной литературе данных по этой проблеме свидетельствует об актуальности дальнейших фармакогенетических исследований. Возможно, это позволит идентифицировать и находить индивидуальные подходы лечения для пациентов, торпидных к стандартной терапии.

Информация об источниках финансирования

Финансовой поддержки в настоящей статье не было.

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что они не имеют конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы. Российское респираторное общество. 2016. Источник публикации: <http://spulmo.ru> [Federalnye klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lechenii bronkchialnoi astmy. Rossijskoe respiratornoe obshhestvo. 2016. Istochnik publikacii: <http://spulmo.ru> (In Russ.)].
2. Функциональная диагностика в пульмонологии, практическое руководство. Под ред. Чучалина А.Г. 2009;64 [Funkcionalnaya diagnostika v pulmonologii, prakticheskoe rukovodstvo. Pod red. Chuchalina A.G. 2009;64 (In Russ.)].
3. Рациональная фармакотерапия аллергических заболеваний. Под ред. Хаитова Р.М., Ильиной Н.И., Латышевой Т.В., Лусс Л.В. М.: Издательство «Литерра». 2007 [Racionalnaya farmakoterapiya allergicheskikh zabolevanij. Pod red. Kchaitova R.M., Ilinoj N.I., Latishevoj T.V., Luss L.V. M.: Izdatelstvo «Litterra». 2007 (In Russ.)].
4. Global Initiative for Asthma (GINA) Global strategy for asthma management and prevention (Dec. 2009 update). <http://ginasthma.org/>.
5. Зыков КА, Агапова ОЮ. Ингаляционные бета-агонисты и М-холинолитики при бронхиальной астме с позиций рецепторных взаимодействий. Трудный пациент. 2011;9(11):16-19 [Zykov KA, Agapova OY. Ingalyacionnye beta-agonisty i M-kholinolitiki pri bronkchialnoj astme s pozicij receptornykh vzaimodejstvij. Trudnyj pacient. 2011;9(11):16-19 (In Russ.)].
6. Nadel JA. Autonomic control of airway smooth muscle and airway secretions. Am Rev Respir Dis. 1977;115:117-126. DOI: 10.1164/ARRD.1977.115.S.117.
7. Яковлева ОВ, Яковлев АВ, Ситдикова ГФ. Аденилатциклазная и гуанилатциклазная системы внутриклеточных вторичных посредников. Учебное пособие. Казань, 2009 [Yakovleva OV, Yakovlev AV, Sitdikova GF. Adenilatciklaznaya i guanilatciklaznaya sistemy vnutrikletochnykh vtorichnykh posrednikov. Uchebnoe posobie. Kazan, 2009 (In Russ.)].
8. Емельянов АВ. Использование β_2 -адреномиметика длительного действия формотерола при лечении бронхиальной астмы. Consilium medicum. 2007;9(3):47-51 [Emelyanov AV. Ispolzovanie β_2 -adrenomimetika dlitel'nogo dejstviya formoterola pri lechenii bronkchialnoj astmy. Consilium medicum. 2007;9(3):47-51 (In Russ.)].
9. Barnes PJ. Effect of beta-agonists on inflammatory cells. J Allergy Clin Immunol. 1999;104:S10-7. DOI: 10.1016/S0091-6749(99)70269-1.
10. Балаболкин ИИ, Булгакова ВА, Пинелис ВГ, Тюменцева ЕС. Фармакогенетика и индивидуализированный подход к терапии бронхиальной астмы. Бюллетень сибирской медицины. 2017;16(2):20-31 [Balabolkin II, Bulgakova VA, Pinelis VG, Tyumenceva ES. Farmakogenetika i individualizirovannyj podhod k terapii bronkchialnoj astmy. Bulleten' sibirskoj mediciny. 2017;16(2):20-31 (In Russ.)].

- i individualizirovannyi podkchod k terapii bronkchialnoj astmy. *Byulleten sibirskoj mediciny*. 2017;16(2):20-31 (In Russ.)). DOI: 10.20538/1682-0363-2017-2-20-31.
11. Johnson M. The β -adrenoreceptor. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158:146-152. DOI: 10.1164/ajrccm.158.supplement_2.13tac110.
 12. Barnes PJ. Beta-adrenergic receptors and their regulation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152:838-860. DOI: 10.1164/AJRCCM.152.3.7663795.
 13. Синопальников АИ, Клячкина ИЛ. β_2 -агонисты: роль и место в лечении бронхиальной астмы. *Российский Аллергологический Журнал*. 2002;5:236-241 [Sinopalnikov AI, Klyachkina IL. β_2 -agonisty: rol i mesto v lechenii bronkchialnoj astmy. *Rossijskij Allergologicheskij Zhurnal*. 2002;5:236-241 (In Russ.)].
 14. Княжеская НП, Новиков ЮК. Формотерол в медикаментозной терапии хронических обструктивных заболеваний легких. *Справочник поликлинического врача*. 2006;8:44-47 [Knyazheskaya NP, Novikov YK. Formoterol v medikamentoznoj terapii kchronicheskikh obstruktivnykh zabolevanij legkikh. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2006;8:44-47 (In Russ.)].
 15. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. 1995;152:S77-S120. DOI: 10.1164/ajrccm/136.1.225.
 16. Фрейдлин МБ, Пузырев ВП, Огородова ЛМ, Кобыякова ОС, Кулманакова ИМ. Полиморфизм генов интерлейкинов и их рецепторов: популяционная распространенность и связь с атопической бронхиальной астмой. *Генетика*. 2002;38(12);1710-1718 [Frejdin MB, Puzyrev VP, Ogorodova LM, Kobayakova OS, Kulmanakova IM. Polimorfizm genov interlejkinov i ih receptorov: populyacionnaya rasprostranennost i svyaz' atopicheskoy bronkchialnoi astmoi. *Genetika*. 2002; 38(12);1710-1718 (In Russ.)].
 17. Делягин ВМ, Аракчеева ЕЕ, Уразбагамбетов А, Будчанов ЮИ. Генетика бронхиальной астмы и атопии. *Медицинский совет*. 2012;5:33-39 [Delyagin VM, Arakcheeva EE, Urazbagambetov A, Budchanov YI. *Genetika bronkchialnoi astmy i atopii*. *Medicinskij sovet*. 2012;5:33-39 (In Russ.)].
 18. Асанов АЮ, Намазова ЛС, Пинелис ВГ, Журкова НВ, Вознесенская НИ. Генетические основы бронхиальной астмы. *Педиатрическая фармакология*. 2008;5(4):31-33 [Asanov AY, Namazova LS, Pinelis VG, Zhurkova NV, Voznesenskaya NI. *Geneticheskie osnovy bronkchialnoj astmy*. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2008;5(4):31-33 (In Russ.)].
 19. Onaran HO, Costa T, Rodbard D. Beta gamma subunits of guanine nucleotide-binding proteins and regulation of spontaneous receptor activity: thermodynamic model for the interaction between receptors and guanine nucleotide-binding protein subunits. *Molecular Pharmacology*. 1993;43(2);245-256.
 20. Wechsler M., Lehman E., Lazarus S. National Heart, Lung and Blood Institute's Asthma Clinical Research Network. beta-Adrenergic receptor polymorphisms and response to salmeterol. *American Journal Respir Crit Care Medicine*. 2006;173:519-526. DOI: 10.1164/RCCM.200509-1519OC.
 21. Martinez ED, Graves PE, Baldini M, Solomon S, Erickson R. Association between genetic polymorphisms of the β_2 -adrenoreceptor and response to albuterol in children with and without a history of wheezing. *J Clin Invest*. 1997;10:3184-3188. DOI: 10.1172/JCI119874.
 22. Contopoulos-Ioannidis DG, Eleni N Manoli, John P A Ioannidis. Meta-analysis of the association of beta2-adrenergic receptor polymorphisms with asthma phenotypes. *JACI*. 2005;115(5):963-972. DOI:10.1016/j.jaci.2004.12.1119.
 23. Karam RA, Sabbah NA, Zidan HE, Rahman HMA. Association between Genetic Polymorphisms of β_2 Adrenergic Receptors and Nocturnal Asthma in Egyptian children. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2013;23(4):262-266.
 24. Ferdinands JM, Mannino DM, Gwinn ML, Bray MS. ADRB2 Arg16Gly Polymorphism, Lung Function, and Mortality: Results from the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *PLoS ONE*. 2007;2(3):e289. DOI: 10.1371/journal.pone.0000289.
 25. Basu K, Palmer CN, Tavendale R, Lipworth J. Adrenergic beta(2)-receptor genotype predisposes to exacerbations in steroid-treated asthmatic patients taking frequent albuterol or salmeterol. *Allergy Clin Immunol*. 2009;126(6):1188-1194. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.07.043.
 26. Taylor DR, Drazen JM, Herbison GP, Yandava CN, Hancox RJ, Town G. Asthma exacerbations during long term beta agonist use: influence of beta(2) adrenoceptor polymorphism. *Thorax*. 2000;55:762-767. DOI: 10.1136/thorax.55.9.762.
 27. Саркисян ЛК. Полиморфизм гена бета-2-адренорецептора и тяжесть течения бронхиальной астмы. *Вестник РУДН. Серия «Медицина»*. 2006;1:141-142 [Sarkisyan LK. Polimorfizm gena beta-2-adrenoreceptora i tyazhest techeniya bronkchialnoi astmy. *Vestnik RUDN. Seriya «Medicina»*. 2006;1:141-142. (In Russ.)].
 28. Федорова ЮЮ, Карунас АС, Мурзина РР, Мухтарова ЛА, Рамазанова НН, Гималова ГФ. Исследование ассоциации полиморфных вариантов гена β_2 -адренергического рецептора с бронхиальной астмой у русских. *Пульмонология. Антимикробная терапия*. 2013;5(74):116-120 [Fedorova YY, Karunas AS, Murzina RR, Mukhtarova LA, Ramazanova NN, Gimalova GF. *Issledovanie associacii polimorfnykh variantov gena β_2 -adrenergicheskogo receptora s bronkchialnoi astмой u russkikh*. *Pulmonologiya. Antimikrobnaya terapiya*. 2013;5(74):116-120 (In Russ.)].
 29. Turki J, Pak J, Green SA, Martin RJ, Liggett SB. Genetic polymorphisms of the β_2 -adrenergic receptor in nocturnal and non-nocturnal asthma: evidence that Gly16 correlates with the nocturnal phenotype. *Journal of Clinical Investigation*. 1995;95(4):1635-1641. DOI: 10.1172/JCI117838.
 30. Wechsler ME, Kunselman SJ, Chinchilli VM, Bleecker E, Boushey HA, Calhoun WJ. Effect of beta2-adrenergic receptor polymorphism on response to longacting beta2 agonist in asthma (LARGE trial): a genotype-stratified, randomized, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet*. 2009;374(9703):1754-1764. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61492-6.
 31. Park HW, Yang MS, Park CS, Kim TB, Moon HB, Min KU. Additive role of tiotropium in severe asthmatics and Arg16Gly in ADRB2 as a potential marker to predict response. *Allergy*. 2009;(64):778-783. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2008.01876.x.

32. Bateman ED, Korman O, Schmidt P, Pivovarova A, Engel M, Fabbri LM. Tiotropium is noninferior to salmeterol in maintaining improved lung function in B16-Arg/Arg patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;(128):315-322. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.06.004.
33. Брянцева ОН, Тихомиров ЕЕ, Журкова НВ, Вознесенская НИ, Баязутдинова ГМ, Аверьянова НС. Полиморфизм гена β_2 -адренергического рецептора и эффективность бронхолитической терапии у детей с бронхиальной астмой. *Педиатрическая фармакология.* 2007;4(3):35-39 [Bryanceva ON, Tikhomirov EE, Zhurkova NV, Voznesenskaya NI, Bayazutdinova GM, Averyanova NS. Polimorfizm gena β_2 -adrenergicheskogo receptora i effektivnost bronkholiticheskoy terapii u detei s bronkchialnoi astmoi. *Pediatricheskaya farmakologiya.* 2007;4(3):35-39 (In Russ.)].
34. Jovicic N, Babic T, Dragicevic S, Nestorovic B, Nikolic A. ADRB2 gene polymorphisms and salbutamol responsiveness in serbian children with asthma. *VJMG.* 2018;(21):133-138. DOI: 10.2478/bjmg-2018-0007.

Статья поступила 20.01.2019 г., принята к печати 30.01.2019 г.
Рекомендована к публикации Л.В. Лусс

Информационная страница

Павлова Ксения Сергеевна, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, г. Москва, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения бронхиальной астмы.

Мдинарадзе Дарья Семеновна, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, г. Москва, ординатор отделения бронхиальной астмы.

Кофиади Илья Андреевич, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, г. Москва, доктор биологических наук, зав. лабораторией молекулярной иммуногенетики.

Курбачёва Оксана Михайловна, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, г. Москва, профессор, доктор медицинских наук, зав. отделением бронхиальной астмы.

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.

THE ROLE OF β_2 -ADRENERGIC RECEPTOR GENE POLYMORPHISMS IN THE PHARMACOLOGICAL RESPONSE TO BRONCHIAL ASTHMA THERAPY

Pavlova K.S., Mdinardze D.S., Kofiadi I.A., Kurbacheva O.M.

NRC Institute of Immunology FMBA of Russia; 24, Kashirskoye sh., Moscow, 115522, Russia

Key words: bronchial asthma, background therapy, asthma control, the polymorphisms β_2 -adrenergic receptor gene, ADRB2, Arg16, Gly16, bronchodilators, short-acting β_2 -agonists, SABA, long-acting β_2 -agonists, LABA, short-acting anticholinergics, SAMA, long-acting anticholinergic, LAMA, tiotropium bromide

This article represents an abstract and analytical review of studies devoted to the polymorphisms of β_2 -adrenergic receptor gene (ADRB2) and their associations with the degree of severity of bronchial asthma (BA) and response to standard pharmacotherapy. The results of the analysis showed a high heterogeneity of the data obtained, which is aggravated by different goals, objectives and study design. If the polymorphism of ADRB2 gene affects the expression of this receptor, it is possible that these asthma patients will show a low response to SABA / LABA; short- and long-acting anticholinergics will be preferred as bronchodilators. It is impossible to make a unique conclusion about the association between the polymorphisms of ADRB2 gene and the SABA / LABA responsiveness according to the results of analyzed publications. Data of the prevalence of homozygous alleles and studied associations among different populations are contradictory. Achievement of the asthma symptoms control is the main goal of asthma therapy. At the same time it's impossible for a limited number of asthma patients in spite of the provision of current effective pharmacological resources. These aspects necessitate the research of the molecular-genetic mechanisms of pathogenesis in order to improve diagnostics and individual approach to the pharmacotherapy choice for patients with poor asthma control.