

Е.С. Куликов¹, Л.М. Огородова¹, М.Б. Фрейдin², И.А. Деев¹, П.А. Селиванова¹, С.В. Федосенко¹,
Н.А. Кириллова¹

¹ Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Российская Федерация

² ФГБУ «НИИ медицинской генетики» СО РАМН, Томск, Российская Федерация

Молекулярные и фармакогенетические механизмы тяжелой бронхиальной астмы

В обзоре обобщены результаты исследований по определению доминирующих механизмов формирования и персистенции воспаления при тяжелой бронхиальной астме и результаты фармакогенетических исследований детерминации ответа на лекарственные средства. Данные механизмы в перспективе могут быть использованы как в диагностических целях, так и стать новыми таргетными мишенями терапии бронхиальной астмы. Применение фармакогенетической информации сделает возможным использование персонализированного подхода к терапии бронхиальной астмы, что позволит скорректировать технологии ведения пациента и повысить вероятность достижения контроля болезни.

Ключевые слова: бронхиальная астма, терапия, тяжелая бронхиальная астма, терапевтическая резистентность, молекулярные механизмы.

Введение

Согласно современной концепции астмы, тяжелая форма болезни является гетерогенным заболеванием, в структуре которого выделяют несколько клинических вариантов течения (фенотипов), существенно различающихся по характеристике [1]. Первую успешную попытку классифицировать тяжелую астму на фенотипы предпринял член экспертной группы Европейского респираторного общества по сложной астме S. Holgate в монографии «Difficult asthma» в 1999 г. [2]. Необходимо отметить, что данная клиническая группировка остается актуальной и сегодня. Американское торакальное общество (American Thoracic Society) в 2000 г. впервые опубликовало критерии терапевтически резистентной астмы [3].

Однако, несмотря на существование достаточно четко сформулированных клинических критериев отдельных фенотипов, данные знания не позволяют с достаточной степенью ясности определить фенотип-специфичный подход к терапии болезни.

Основным принципом традиционной классификации GINA-2010, согласно степеням тяжести, является то, что все пациенты, находящиеся «на одной ступени» тяжести астмы, имеют сходные характеристики болезни

и риск будущих обострений астмы, которые должны управляться аналогичными терапевтическими режимами. Данный классификационный подход не учитывает подтипов внутри степеней тяжести, и особенно остро это несоответствие проявляется при ведении пациентов с тяжелыми формами болезни [4–6]. Важно, что предложенные клинические группировки фенотипов бронхиальной астмы (БА) не позволяют скорректировать фармакотерапевтический подход в связи с отсутствием знаний о патофизиологических механизмах, лежащих в основе формирования фенотипов тяжелой астмы [7].

На сегодняшний день накоплено достаточно данных, чтобы утверждать, что в основе течения тяжелой астмы лежат особенности формирования и персистенции воспаления, но при этом доминирующие механизмы пока не определены [4].

Попытки группировки БА по клиническим признакам предпринимались многими ведущими учеными как для популяции астмы в целом, так и в структуре тяжелой БА, и подобные исследования проводятся до сих пор. Наиболее известными являются результаты работ, выполненных в 2006 и 2010 гг. Так, в 2006 г. S.E. Wenzel опубликовала в журнале «Lancet» обзор, в котором были проанализированы все статьи по астме в рецензируемых журналах

Kulikova E.S.¹, Ogorodova L.M.¹, Freidin M.B.², Deev I.A.¹, Selivanova P.A.¹, Fedosenko S.V.¹, Kirillova N.A.¹

¹ Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

² Research Institute of Medical Genetics, Tomsk, Russian Federation

Molecular and pharmacogenetic mechanisms of severe asthma

This review summarizes the results of studies to identify the dominant mechanisms of development and persistence of inflammation in severe asthma and results of pharmacogenetic studies of determination response to drugs. These mechanisms could potentially be used for diagnostic purposes and become the new targets of asthma therapy. Pharmacogenetic information will enable the use of a personalized approach to the asthma management which will adjust the therapy technology and increase the possibility of achieving disease control.

Key words: asthma, therapy, severe asthma, therapy resistance, molecular mechanisms.

за последние 20 лет, содержащие ключевые слова, определяющие фенотипическую принадлежность. Ею было определено 13 фенотипов астмы, которые классифицированы в 3 категории: клинико-физиологические фенотипы; фенотипы, связанные с воздействием триггеров, и фенотипы воспаления. Однако анализ полученных данных показал, что каждый конкретный пациент имел паттерны разных фенотипических вариантов, принадлежащих сразу к нескольким категориям, что не позволяло четко разделить фенотипы и использовать данную классификацию на практике [8].

В 2010 г. был проведен неконтролируемый иерархический кластерный анализ данных по 726 пациентам из базы данных «Severe Asthma Research Program» (Программа исследования тяжелой астмы). Пациенты, участвовавшие в данной программе, имели детализированную фенотипическую характеристику [9]. В результате анализа было выявлено 5 групп (фенотипов). Тем не менее, и в данном исследовании, выполненном на высоком доказательном уровне, все кластеры включали пациентов, которые соответствовали определению терапевтически резистентной астмы по критериям American Thoracic Society (ATS), что доказывает клиническую гетерогенность тяжелой астмы и необходимость новых подходов к идентификации фенотипов тяжелой астмы с использованием молекулярных паттернов.

С точки зрения изучения проблемы неконтролируемой БА и, в частности, терапевтической резистентности, особый интерес представляет оценка роли генетических факторов в детерминации ответа на лекарственные средства. Так, например, для ряда препаратов показано, что 20–95% доли межиндивидуальной изменчивости по эффективности их метаболизма объясняется генетической вариабельностью [10]. Также установлено, что генетическая изменчивость может быть ответственна за 60–80% вариабельности ответа на ряд противоастматических препаратов [10].

В связи с этим изучение изменчивости ответа на терапию является важной задачей, которая в ближайшей перспективе способна обеспечить персонализированный подход к лечению пациента.

Молекулярные механизмы

По данным современных исследований, наиболее вероятные причинные факторы и молекулы, лежащие в основе формирования тяжелой БА и терапевтической резистентности, можно условно разделить на следующие группы: дисбаланс цитокинового профиля, феномен резистентности к кортикостероидам, ангиогенез и ремоделирование бронхов, детерминация иммунного ответа в направлении Th_2 -звена.

Экспрессия цитокинового профиля

У терапевтически резистентных пациентов, находящихся на терапии высокими дозами системных кортикостероидов, в бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ) зарегистрировано большее число нейтрофилов, в то время как у пациентов, не получающих системные кортикостероиды, преобладает эозинофилия [11]. Наряду с повышенным содержанием эозинофилов в индуцированной мокроте регистрируют большое число нейтрофилов и высокий уровень интерлейкина (IL) 8 [11]. Необходимо также отметить, что у тяжелых пациентов с частыми обострениями имеют место достоверно более высокие уровни проэозинофильных цитокинов по сравнению

с больными с фиксированной бронхиальной обструкцией [12]. В период тяжелых обострений, фатальных атак преобладает нейтрофильное воспаление [11].

В исследовании Л.М. Огородовой и П.А. Селивановой (2008) было показано, что в БАЛ пациентов с «*brittle*»-фенотипом определяется более низкий общий цитоз за счет сниженного содержания лимфоцитов, эозинофилов и эпителиальных клеток по сравнению со среднетяжелой астмой, а в БАЛ больных с фенотипом «астма с фиксированной обструкцией» преобладают нейтрофилы [13]. Таким образом, имеются различные паттерны воспаления при астме с фиксированной бронхиальной обструкцией и хаотичной нестабильной (*brittle*) астме.

Повышенные концентрации провоспалительных цитокинов, потенциально способные активировать каскад воспалительных процессов, могут объяснить тяжесть клинического течения заболевания. Так, у пациентов с тяжелой астмой регистрируют более высокие уровни IL 4, 5, 11, трансформирующего фактора роста (TGF) β , зотаксина [14]. К интерлейкинам с наиболее выраженным провоспалительным эффектом можно отнести IL 4, 5, 10, 13. Адекватная противовоспалительная терапия сопровождается снижением содержания провоспалительных цитокинов, медиаторов и эффекторных клеток, что может подтверждать корреляцию повышенного уровня цитокинов со степенью тяжести заболевания. Механизма, объясняющего повышенную интенсивность синтеза провоспалительных медиаторов, на данный момент не установлено. С другой стороны, сниженная экспрессия противовоспалительных цитокинов также может играть роль в формировании тяжелой астмы.

IL 13 и 4 опосредуют свои провоспалительные эффекты посредством взаимодействия с IL 13R α_1 и IL 4R α . Прямой эффект IL 13 на эпителий бронхов приводит к повышению неспецифической бронхиальной гиперреактивности (БГР) и гиперпродукции слизи даже в отсутствии признаков воспаления [15]. Также экспрессируется IL 13R α_2 , который функционально не способен к передаче сигнала, но при этом обладает высоким аффинитетом к IL 13. По последним данным, трансмембранная форма IL 13R α_2 может ослаблять действие IL 13 и 4 [15]. Таким образом, снижение уровня экспрессии IL 13R α_2 может быть причиной персистенции воспаления у больных с тяжелой БА. Также IL 13 является важным Th_2 -цитокином, участвующим в эозинофильном воспалении и способствующим переключению В клеток на продукцию IgE.

Формирование резистентности к кортикостероидам

В основе терапевтической эффективности кортикостероидов при лечении астмы лежит способность данной группы препаратов блокировать экспрессию провоспалительных цитокинов через подавление активности NF- κ B. Показано, что у пациентов, длительно принимающих системные кортикостероиды, экспрессия NF- κ B достоверно выше, чем у пациентов, получающих терапию ингаляционными кортикостероидами (ИКС) ($p < 0,001$), пациентов, прежде не получавших терапию ($p < 0,04$), и в группе контроля ($p < 0,01$) [16].

Понятие терапевтической резистентности неразрывно связано с чувствительностью к кортикостероидам. Кортикостероидная резистентность определяется как отсутствие прироста объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ1) или пиковой объемной скорости выдоха (ПСВ) более чем на 15% по отношению к исходным значениям после назначения 30–40 мг преднизолона в течение 2 нед.

Большая часть кортикостероид-резистентных пациентов приобретает резистентность в процессе заболевания. В процессе длительной иммуностимуляции, опосредованной цитокинами, развивается дефект связывания кортикостероидного (глюкокортикоидного) рецептора (ГКР) в Т клетках [17]. Лишь небольшая группа больных обладает первичной резистентностью, которая характеризуется отсутствием побочных эффектов и изменений утреннего уровня кортизола при применении высоких доз кортикостероидов. Молекулярная основа данного типа резистентности заключается в снижении числа центров связывания внутри клетки [17].

Среди молекулярных механизмов формирования резистентности к кортикостероидам в настоящее время рассматривают дефект связывания с лигандом, нарушение ядерной транслокации и альтернативный сплайсинг рецепторов.

Установлено, что резистентные к терапии индивидуумы не имеют нарушений в секреции эндогенного кортизола и в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе [18]. По данным опубликованных исследований, до сих пор не было выявлено мутаций ГКР у резистентных пациентов. Описано 2 типа дефектов связывания с лигандом. Наиболее распространенным является дефект первого типа — снижение аффинитета ГКР. Данный дефект является специфичным для Т клеток. Менее распространена сниженная плотность ГКР при нормальной степени аффинитета — этот эффект специфичен для мононуклеаров [19].

Механизмы нарушения ядерной транслокации ГКР точно не установлены, но предполагается, что это может быть связано с нарушенным фосфорилированием ГКР системой MAPK (mitogen-activated protein kinase) и частичным взаимодействием с транспортным протеином — импортином. Анализ связывающей способности не показал нарушений аффинитета в комплексе лиганд–рецептор, но установил сниженное число рецепторов, способных к связыванию с ДНК у резистентных пациентов. У части резистентных больных наблюдается нормальная ядерная транслокация ГКР, но воздействие дексаметазона не приводит к достаточному стимулированию ацетиляции H₄-гистона [20]. Таким образом, кортикостероиды не способны активировать гены, отвечающие за противовоспалительный эффект, и не могут подавить экспрессию воспалительного каскада.

Причиной терапевтически резистентной астмы может быть и альтернативный сплайсинг ГКР, который приводит к генерации ГКР-β, который не только не способен образовывать с молекулой кортикостероида комплекс лиганд–рецептор, но и препятствует активации нативного ГКР [21]. Так, у пациентов с резистентностью в БАЛ регистрируют более высокие уровни ГКР-β по сравнению с индивидуумами, чувствительными к терапии, и группой контроля [21]. Более того, высокий уровень экспрессии ГКР-β зафиксирован и в Т клетках дыхательных путей [21]. Однако исследования экспрессии IL 8 и GM-CSF в периферической крови у пациентов с резистентной астмой не показали взаимосвязи между содержанием данных цитокинов, снижением активности мРНК ГКР-α и увеличением уровня экспрессии ГКР-β [21].

Таким образом, отсутствие дисбаланса ГКР-α, ГКР-β в периферических мононуклеарах может свидетельствовать о нарушении внутриклеточного транскрипционного комплекса — дисфункции транскрипционных факторов NF-κB и AP-1 (activating protein-1), что в свою очередь может приводить к неспособности ГКР повышать/подавлять активность кортикостероид-зависимых генов.

Увеличенная экспрессия и активация NF-κB в эпителии бронхов потенциально может подавлять противовоспалительный эффект глюкокортикоидов в условиях ограниченного числа ГКР. Данный феномен можно отнести к потенциальному механизму формирования резистентности.

Выраженное ремоделирование бронхов и ангиогенез

Важность ремоделирования бронхиальной стенки как компонента тяжелой астмы доказана во многих исследованиях, демонстрирующих взаимосвязь процессов ремоделирования с тяжестью заболевания и степенью бронхиальной обструкции [22].

Для тяжелой астмы, по сравнению со среднетяжелой, характерны некоторые особенности ремоделирования стенки бронха. Так, при тяжелом течении заболевания наблюдается достоверно более выраженное утолщение базальной мембраны, гипертрофия эпителия и более интенсивный ангиогенез [22–24]. При этом паттерн ремоделирования, по данным некоторых авторов, носит фенотип-специфичный характер. Так, в слизистой оболочке бронхов пациентов с тяжелой терапевтически резистентной БА явления ремоделирования носят более выраженный характер (снижение объемной плотности и высоты покровного эпителия, уменьшение числа реснитчатых и бокаловидных эпителиоцитов, снижение относительного объема желез, значительное увеличение толщины базальной мембраны и относительного объема соединительной ткани) по сравнению с больными средней степени тяжести [25]. В свою очередь, фенотип «астма с фиксированной обструкцией» отличается от «brittle»-БА более выраженным утолщением базальной мембраны и снижением высоты эпителиального пласта.

Наблюдается и более выраженная гипертрофия гладкомышечных клеток, при этом в группе тяжелых пациентов регистрируется достоверно более развитый слой гладкомышечной ткани с характерным снижением расстояния между слоем эпителия и мышечным слоем [22]. Гипертрофированные миоциты при тяжелой БА интенсивно экспрессируют IL 8 и эотаксин, обладающие провоспалительным эффектом. Гиперплазия гладкомышечной ткани, истончение базальной мембраны служат причиной комплексного взаимодействия между мезенхимальными факторами роста — TGF β, эпидермальным фактором роста (EGF), инсулиноподобным фактором роста (IGF) и их рецепторами [26].

По последним данным, гипоксия приводит к активации синтеза сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и индуцированного гипоксией транскрипционного фактора-1α (HIF-1α), которые активируют ангиогенез, что приводит к нарушению микроциркуляции и усилению интенсивности воздействия элементов воспалительного каскада [27].

Важную роль играет дисбаланс деградативных энзимов — металлопротеиназы 9 (MMP-9) и тканевого ингибитора металлопротеиназ TIMP-1. При тяжелой астме обнаружено повышение экспрессии MMP-9 и снижение TIMP-1 [28]. Низкий коэффициент соотношения MMP-9/TIMP-1 наблюдается у больных с терапевтической резистентностью как следствие того, что процессы бронхиального фиброгенеза у них преобладают над воспалением.

Таким образом, ремоделирование бронха при тяжелой БА можно рассматривать не только как статический компонент, формирующий бронхиальную обструкцию, но и как компонент, участвующий в воспалительном каскаде, способствующий персистенции воспаления.

Модуляция иммунного ответа в направлении Th₂

С позиции определения механизмов формирования терапевтической резистентности перспективным представляется изучение роли транскрипционных факторов, регулирующих воспаление. По современным представлениям, транскрипционные факторы играют ключевую роль в детерминировании направления дифференцировки лимфоцитов и формирования Th₁/Th₂-дисбаланса [29]. При этом во многих случаях экспрессия данных воспалительных белков индуцируется через транскрипционные факторы. Ключевыми транскрипционными факторами, определяющими направление дифференцировки Th₀ клеток, являются факторы *GATA-3* и *T-bet*.

GATA-3 — первый клонированный (в 1991 г.) T-специфичный транскрипционный фактор. *GATA-3* является ключевым регулятором дифференцировки CD4 клеток в Th₂ клетки [30].

Влияние *GATA-3* на направление дифференцировки Th₀ клеток и уровень экспрессии Th₂-цитокинов впервые было описано M.D. Siegel и соавт. в 1995 г. [31]. У пациентов, страдающих астмой, зафиксирована повышенная экспрессия *GATA-3* в крови по сравнению с группой контроля. Определение уровня транскрипционного фактора возможно и в индуцированной мокроте у пациентов с БА, при этом регистрируемые показатели сопоставимы с содержанием данных факторов в ткани легких.

Согласно современным представлениям, *GATA-3* оказывает свое влияние на Th₂-ответ посредством нескольких механизмов: индукции продукции цитокинов Th₂-ряда, селективной дифференцировки Th₀ клеток в Th₂ и подавления Th₁-специфичных факторов [32]. Продукция Th₂-цитокинов у человека, в особенности IL 5 и 13, зависит от транскрипционной активности *GATA-3*. Повышение активности данного фактора сопровождается 10-кратным увеличением промоутерной активности IL 5 и 13, в то время как активность промоутера IL 4 возрастает лишь в 2 раза [33]. Увеличенная экспрессия *GATA-3* также достоверно связана с повышением экспрессии IL 5 и БГР [33].

Результаты последних исследований свидетельствуют о том, что *GATA-3* является ключевым фактором дифференцировки Th₂ клеток не только благодаря способности определять направление трансформации в сторону Th₂, но и возможности блокировать продукцию цитокинов Th₁-ряда через снижение активности *STAT4* и уменьшение уровня экспрессии IL 12Rβ₂. В качестве ключевых продуктов экспрессии *GATA-3* можно рассматривать IL 4, 5, 10, 13. *GATA-3* также влияет на функциональную активность натуральных киллеров. Базальный уровень экспрессии данного транскрипционного фактора необходим для выживания, активации и эффекторных функций натуральных киллеров [34]. Дефицит экспрессии *GATA-3* сопровождается нарушениями дифференцировки натуральных киллеров. Также *GATA-3* принимает участие в регуляции экспрессии гена рецептора *NKG2A*, ответственного за распознавание антигена *HLA-E* на таргет-клетках [35].

Помимо прямого влияния на дифференцировку Th₂ клеток и экспрессию провоспалительных цитокинов Th₂-ряда, *GATA-3* оказывает влияние на такие компоненты клинического течения астмы, как БГР и ремоделирование стенки бронха.

Так, увеличенная экспрессия *GATA-3* достоверно связана с повышением степени БГР у человека [33]. Исследования на трансгенных мышах также показали положительную ассоциацию уровня экспрессии *GATA-3* с БГР и инфильтрацией эозинофилами слизистой оболочки

бронхов [36]. На модели астмы у мышей воздействие ингибитора экспрессии *GATA-3* Imiquimod приводило к достоверному снижению уровня гиперреактивности дыхательных путей [37]. Повышенная экспрессия *GATA-3* ассоциирована со степенью субэпителиального фиброза и отека слизистой оболочки, что может свидетельствовать в пользу влияния данного фактора на формирование и степень выраженности ремоделирования бронхов [36].

Другим ключевым транскрипционным фактором, определяющим дифференцировку Th₀ в Th₁ клетки, является *T-bet*, который относится к семейству *T-box*. Контакт специфичного антигена с наивным T лимфоцитом индуцирует синтез IL 12, что в свою очередь приводит к транслокации *T-bet* из цитоплазмы в ядро с последующим связыванием с промоутерным регионом генов Th₂ цитокинов и активацией экспрессии целевых цитокинов. Экспрессия *T-bet* ограничена популяцией Th₁ клеток, хотя исследования S.J. Szabo и соавт. (2000) показали, что трансдукция данного фактора в клетки Th₂-ряда модулирует их дифференцировку в направлении Th₁-фенотипа [38]. *T-bet* также экспрессируется на антигенпрезентирующих клетках, включая дендритные, и является необходимым транскрипционным фактором для оптимальной продукции интерферона γ (IFN γ) дендритными клетками и антигенспецифичной активации Th₁-клеток *in vivo* [39]. Наряду с активацией Th₁, *T-bet* оказывает супрессорный эффект на линию Th₂ и экспрессию цитокинов Th₂-ряда. При тяжелой БА регистрируют значительно сниженную экспрессию *T-bet* по сравнению с группой контроля.

Помимо прямого влияния на дифференцировку Th₁-клеток и экспрессию провоспалительных цитокинов Th₁-ряда, *T-bet* воздействует на такие компоненты клинического течения астмы, как БГР и ремоделирование стенки бронха.

На модели трансгенных животных, лишенных гена *T-bet*, регистрируют развитие БГР к метахолину, признаки перибронхиального эозинофильного воспаления, повышение отложения коллагена III под базальной мембраной эпителия бронхов, трансформацию миофибробластов. При этом степень снижения экспрессии *T-bet* ассоциирована со степенью субэпителиального фиброза и отека слизистой оболочки, что характеризует влияние данного фактора на формирование и степень выраженности ремоделирования бронха [40]. Необходимо отметить, что в данной модели нейтрализация IL 13 приводила к снижению уровня БГР и уменьшению выраженности признаков воспаления. Таким образом, IL 13 — это ключевой интерлейкин, контролирующий ремоделирование бронхов [41]. Описано 24 варианта полиморфизма гена *T-bet*. При этом установлено, что наличие генотипа с_7947 ассоциировано с высокой степенью гиперреактивности к метахолину [42].

IFN γ и IL 2, продуцируемые Th₁ клетками, занимают центральное место в клеточном иммунном ответе, поскольку IFN γ является мощным активатором фагоцитоза. Данные цитокины можно рассматривать в качестве ключевых продуктов экспрессии *T-bet*.

В последнее время в качестве потенциального фактора риска формирования тяжелой БА и триггера обострения у детей и взрослых активно обсуждается микоплазменная инфекция. При этом установлено, что дефицит экспрессии *T-bet* способствует колонизации дыхательных путей инфекционными агентами (*Mycoplasma pulmonis*), что может являться предиктором неконтролируемого течения заболевания и формирования терапевтической резистентности [43]. Колонизация инфекционным агентом становится возможной в связи с неэффективным им-

мунным ответом вследствие снижения продукции IFN γ и недостаточной активацией альвеолярных макрофагов. Также дефицит *T-bet* у мышей, лишенных гена данного фактора, приводит к их большей подверженности инфицированием *Mycobacterium tuberculosis* [44].

Таким образом, транскрипционные факторы являются ключевыми в формировании Th₁/Th₂-дисбаланса, лежащего в основе персистирующего воспаления. Они оказывают влияние на степень ремоделирования бронха, выраженность БГР. Дисбаланс экспрессии данных факторов лежит в основе снижения иммунитета, способствующего колонизации дыхательных путей *M. pulmonis*, что может оказаться патогенетической основой неконтролируемого течения астмы и формирования терапевтической резистентности.

Генетическая изменчивость ответа на терапию

Наиболее востребованными фармакогенетическими данными с позиции терапии БА в настоящее время можно считать информацию об изменчивости ответа на такие группы препаратов, как β_2 -агонисты и кортикостероиды. Именно эти группы лекарственных средств в настоящее время являются препаратами выбора с позиции эффективности и безопасности и назначаются на всех ступенях терапии БА.

Бронходилататоры (β_2 -агонисты)

Ингаляционные β_2 -адреномиметики широко используют в терапии БА. Препараты данной группы применяют при лечении БА всех степеней тяжести, обострений, в качестве компонента базисной и симптоматической терапии. Действие β_2 -агонистов заключается в расслаблении гладких мышц бронхов посредством прямой стимуляции β_2 -адренорецепторов.

Исследования по анализу ассоциаций ответа на короткодействующие β_2 -агонисты и полиморфизма *Arg16Gly* продемонстрировали, что пациенты, гомозиготные по *Arg16*, имеют более выраженный бронходилатационный ответ, чем гомозиготы по *Gly16*. При этом контроль болезни при регулярном применении салбутамола у пациентов, гомозиготных по *Arg16*, хуже, чем у гомозигот по *Gly16*. Так, у больных, гомозиготных по *Arg16*, регулярный прием салбутамола (7,2 ингаляции в день) по сравнению с его приемом по потребности (1,3 ингаляции в день) приводил к снижению утреннего и вечернего значения ПСВ. В то же время у пациентов с аллелями *Gly16* и *Gln27*, принимавших салбутамола регулярно или по потребности, отсутствовали существенные изменения ОФВ₁ [45].

В большинстве исследований была доказана ассоциация полиморфизмов *ADRB2* с бронходилатационным ответом на высокие дозы короткодействующих β_2 -агонистов при лечении тяжелых обострений БА. Вероятно, такой эффект обусловлен наступлением более быстрой десенситизации рецептора в случае *Arg16*. При отмене салбутамола и переводе больных на прием ипратропия бромидом отмечено снижение утренней ПСВ при генотипе *Arg16/Arg16* по сравнению с больными с *Gly16/Gly16* [46]. Учитывая эти данные, можно предположить, что пациентам, гомозиготным по аллелю *Arg16*, следует избегать приема короткодействующих β_2 -агонистов и использовать другие группы бронхолитиков [46].

В одном из крупнейших исследований K. Vasu и соавт. (2009) установлено увеличение риска возникновения обострений астмы у носителей генотипа *Arg16* при

применении β_2 -агонистов в режиме «по требованию» на фоне регулярного применения ИКС ($n = 1182$ в возрасте 3–22 лет; OR=1,30; 95% ДИ 1,09–1,55; $p = 0,003$) [47]. Важно отметить, что повышенный риск обострения регистрировали у пациентов, которые ежедневно прибегали к использованию β_2 -агонистов. Несмотря на то, что в таком крупном исследовании была показана ассоциация полиморфизма *ADRB2* с развитием нежелательных явлений, в других, еще более масштабных испытаниях, клинически значимые эффекты полиморфизмов подтвердить не удалось.

С учетом того, что механизм действия β_2 -агонистов является сложным и многофакторным, с высокой долей вероятности можно предположить, что вклад в изменчивость ответа на препарат может оказать большое число полиморфизмов других генов. Определение данных межгенных взаимодействий также может представлять перспективный интерес с позиции определения фармакогенетических эффектов.

В работе A.A. Litonjua и соавт. (2008) проанализированы ассоциации 844 однонуклеотидных полиморфизмов в 111 генах-кандидатах среди образцов, полученных от 209 детей и их родителей в исследовании быстрого ответа на ингаляцию β_2 -агонистов. В результате был идентифицирован однонуклеотидный полиморфизм гена *Arginase 1 (ARG1)*, носительство которого было достоверно ассоциировано с ответом на бронходилататоры ($p = 0,047$) [48]. Позднее ассоциация данного полиморфизма была подтверждена и в другом исследовании генов-кандидатов, включавшем 221 пациента [49]. Механизм данной ассоциации состоит в уменьшении количества аргинина-1, который служит субстратом для синтеза оксида азота, что в свою очередь приводит к уменьшению расслабления гладкой мускулатуры бронхов и повышению БГР [50].

Также продемонстрирована ассоциация полиморфизма *rs1154400* гена *GSNOR* со сниженным ответом на прием салбутамола у 107 афроамериканских детей [51]. В результате *post hoc*-анализа данного исследования установлено, что сочетание полиморфизма генов *GSNOR* и *CPS1* с полиморфными вариантами *Arg16Gly*, *Gly27Glu* гена *ADRB2* позволяют с 70% вероятностью прогнозировать сниженный ответ на прием бронходилататоров [51]. Эти данные могут означать, что фармакогенетическая регуляция ответа на β_2 -агонисты зависит от нескольких локусов, функционирующих совместно через сложные межгенные взаимодействия.

Позже эти данные были подтверждены и в других работах [52]. Механизм ассоциации полиморфизма гена *GSNOR* с ответом на бронходилататоры состоит в снижении содержания S-нитрозоглутатиона, который является эндогенным бронходилататором. Также было установлено, что S-нитрозоглутатион через регуляцию нитрозилирования белков способствует десенситизации β_2 -адренорецепторов [53]. Таким образом, один и тот же полиморфизм имеет фармакогенетический эффект, одновременно ассоциированный и с клинической эффективностью, и с нежелательными явлениями.

Кортикостероиды

Данная группа препаратов является «золотым стандартом» лечения БА с позиции эффективности и безопасности [54]. Именно ответ на терапию кортикостероидами лежит в основе всех существующих определений как неконтролируемой БА, так и классификаций терапевтической резистентности при БА. В связи с этим вклад генетической составляющей в ответ на терапию кортикостероидами продолжает активно изучаться.

Первые фармакогенетические исследования были посвящены анализу гена глюкокортикоидного рецептора (*NR3C1*), который расположен в хромосомном регионе 5q31. Для данного гена описано несколько функционально значимых полиморфизмов. К примеру, определен полиморфизм *Val641Asp*, ассоциированный со связывающей способностью. Однако другие идентифицированные полиморфизмы встречались в популяции с низкой частотой, и их функциональная значимость была сомнительна [55]. В связи с этим начались исследования ассоциаций полиморфизмов других генов с ответом на ИКС.

В частности, была установлена ассоциация между полиморфизмом гена *CRHR1*, кодирующего рецептор кортикотропин-рилизинг-гормона, с ответом на ИКС. Замена *G* на *T* в интроне 2 гена *CRHR1* ассоциирована с большей чувствительностью к ИКС и увеличением ОФВ1 в 1,5 раза в ответ на терапию ИКС [56]. Предполагается, что *CRHR1* вовлечен в регуляцию эндогенного уровня кортикостероидов, и поэтому может оказывать влияние на ответ на кортикостероиды, назначаемые экзогенно. Необходимо отметить, что данное исследование было первым, в котором продемонстрировали фармакогенетические эффекты кортикостероидов на популяции астматиков.

20

Ген *TBX21*, кодирующий транскрипционный регулятор *T-bet*, также может вносить вклад в эффективность ИКС. Показано, что наличие генотипа *His33Gln* служит предиктором уменьшения БГР на фоне терапии ИКС у детей (наличие аллеля *G* сопровождалось лучшим ответом), однако распространенность данного полиморфизма в популяции европейцев достаточно низка (MAF~0,04), и поэтому исследование было выполнено на маленькой популяции больных ($n = 5$) [56]. В другом, более крупном исследовании, выполненном У.М. Уе и соавт. (2009), эти данные подтвердились, и было продемонстрировано, что полиморфизм *His33Gln* достоверно ассоциирован с более высоким контролем болезни на фоне терапии ИКС [57].

Позднее идентифицировали ген рецептора нейрокинина 2 (*NK2R*), полиморфизм *Gly231Glu* которого ассоциирован с лучшим достижением контроля в присутствии ИКС [57]. Механизм данной ассоциации, вероятно, состоит в модуляции активности нейрокинина А, который индуцирует бронхоконстрикцию и воспаление.

В 2009 г. G.A. Hawkins и соавт. опубликовали результаты исследования, в котором было определено сразу несколько однонуклеотидных полиморфизмов одного гена, имеющих фармакогенетический эффект в ответ на ИКС [58]. Объектом исследования оказался ген стресс-индуцированного фосфопротеина 1 (*STIP1*), полиморфизмы *rs4980524* (интрон 1), *rs6591838* (интрон 1) и *rs2236647* (интрон 5) которого были связаны со степенью увеличения ОФВ1 на фоне терапии флунизолидом в течение 4 и 8 нед ($n = 382$) [58]. Так, например, на фоне терапии ИКС у носителей полиморфизма *rs4980524* с генотипами *AA*, *AC* и *CC* было зарегистрировано увеличение ОФВ1 через 4 нед терапии на $5,10 \pm 17,16\%$, $5,40 \pm 19,00\%$ и $11,03 \pm 24,03\%$, соответственно ($p = 0,044$) [58]. Известно, что стресс-индуцированный фосфопротеин 1 является адаптером, который регулирует функцию HSP70 и участвует в формировании гетерокомплекса ГКР.

Показана ассоциация эффективности ИКС с изменчивостью гена *FCER2*. Так, замена *A* на *G* в интроне 9 гена связана с повышенным риском обострений БА у детей, получающих терапию ИКС ($n = 311$) [59]. Риск развития тяжелых обострений у гомозигот *CC* по этому варианту составил 3,62 (95% ДИ 2,02–6,49) по сравнению с другими

генотипами. Важно отметить, что носительство аллеля *C* ассоциировано с повышенным содержанием IgE. Данные были получены в исследовании, включавшем 311 пациентов с астмой. Позже эти результаты были подтверждены в 2 других более крупных исследованиях, в которые вошли 386 и 939 пациентов [60]. В работах было установлено, что *C*-аллель ассоциирован с такими значимыми клиническими параметрами, как потребность в медицинской помощи/госпитализации (OR 1,91; 95% ДИ 1,08–3,40) и отсутствие контроля (OR 2,64; 95% ДИ 1,00–6,98) в популяции пациентов, регулярно получающих ИКС [60].

Первичная резистентность к кортикостероидам ассоциирована с мутациями в гене рецептора глюкокортикоидов *NR3C1* [55]. Показано, что полиморфизм *Ile559Asn* в экзоне 5 гена *NR3C1* даже в случае гетерозиготности ассоциирован с терапевтической резистентностью, а полиморфизмы *Val729Ile* и *Ile747Met* экзона 9 ассоциируются со снижением аффинности и транскрипционной активности рецептора. В ряде зарубежных работ также показана связь мутаций гена *NR3C1* в экзоне 2 *Asn363Ser* и *Arg23Lys* с нарушением чувствительности к кортикостероидам.

Кроме данных о результатах анализа ассоциаций генных полиморфизмов, большой интерес вызывают результаты исследований генной экспрессии в отношении эффективности ИКС. В работе Н. Наконарсон И соавт. у пациентов с терапевтически резистентной и чувствительной БА был проведен анализ уровня экспрессии 11 812 генов в мононуклеарах периферической крови [61]. Модель исследования построена на оценке предикторной способности профилей генной экспрессии в отношении чувствительности к ИКС. По результатам анализа, для 15 генов точность предсказания составила 84%. Успех этого исследования продемонстрировал возможность и перспективы генетического подхода к классификации пациентов по чувствительности к ИКС, фенотипам течения болезни и разработке персонализированных подходов к терапии БА.

Заключение

Анализ литературных данных показал, что прогресс в изучении молекулярных механизмов тяжелой БА очевиден. Так, в доказательных исследованиях определены наиболее вероятные причинные факторы и молекулы, лежащие в основе формирования тяжелой БА и терапевтической резистентности, которые могли бы быть использованы как в диагностических целях, так и стать новыми мишенями терапии БА [62].

В то же время утверждать, что на сегодняшний день имеется полное понимание механизмов формирования тяжелой астмы и терапевтической резистентности к ней, не представляется возможным.

Во-первых, существующие исследования достаточно разнородны по своим целям и задачам и выполнены на неоднородных выборках пациентов с точки зрения степени тяжести и/или уровня контроля болезни субъектов. Все это не позволяет объединить их результаты и сформировать полную теоретическую концепцию. Во-вторых, опубликовано ограниченное число работ, в которых в качестве субъектов выступали пациенты с тяжелой терапевтически резистентной БА или представители фенотипов тяжелой астмы. В-третьих, подавляющее большинство исследований являются одномоментными, что не позволяет определить динамику изменения молекулярных и генетических профилей в ответ на фармакотерапию астмы. Также до сих пор остается открытым вопрос о ценности

этой информации с позиции клинического суждения в выборе фармакотерапевтического режима.

Практическое применение фармакогенетической информации может состоять в прогнозировании более высокой эффективности, оценке вероятности развития тех или иных нежелательных явлений и выборе оптимальной суточной дозы препарата. Такой персонализированный подход позволит скорректировать терапию, что в конечном итоге будет способствовать повышению вероятности достижения контроля болезни, снижению частоты нежелательных явлений и снижению не прямых затрат средств системы здравоохранения [63].

Необходимо отметить, что ценность фармакогенетической информации может достаточно сильно различаться, и это определяется многими факторами [64, 65]. В частности, к ним относится распространенность аллеля в популяции. Очевидно, что от данного показателя будет зависеть экономический эффект применения информации. Имеет значительный вклад и выраженность ассоциации между полиморфизмом и фармакогенетическим эффектом. Также многие ассоциации определяют лишь незначительную часть изменчивости ответа. Так, например, для гена *CRHR1* изменчивость составляет менее 3%. Фармакогенетическая регуляция зависит от нескольких или множества локусов, действующих совместно через сложные межгенные взаимодействия [64, 65].

Отдельный вопрос состоит в применении фармакогенетической информации для комбинированных препаратов, к примеру, если пациент является носителем аллелей, определяющих сниженный ответ на β_2 -агонисты, и одновременно полиморфизма гена *CRHR1*, ассоциированного с лучшим ответом на ИКС, прогнозировать ответ на комбинацию длительно действующих β_2 -агонистов и ИКС будет затруднительно [64, 65].

Необходимо также учитывать характеристику популяции пациентов с астмой в исследовании (степень тяжести, уровень контроля, выраженность клинических проявлений и т.д.), на основе которой были показаны эффекты. К примеру, фармакогенетическая информация, полученная на когорте тяжелой астмы, не всегда применима к пациентам средней степени тяжести и больным с легкими формами патологии.

В связи с этим особенно актуальным представляется планирование и выполнение комплексного молекулярно-генетического исследования тяжелой БА, которое позволит оценить динамику профилей молекулярных параметров и экспрессии генов в ответ на базисную терапию, что даст возможность определить механизмы формирования терапевтической резистентности, сформулировать единую концепцию и в итоге идентифицировать таргетные мишени фенотип-специфичной (персонализированной) терапии.

REFERENCES

1. Chung K.F., Godard P., Adelroth E. Difficult/therapy-resistant asthma. *Eur. Respir. J.* 1999; 13: 1198–1208.
2. Difficult asthma. S. Holgate (ed.). *Dunitz: Martin Ltd.* 1999. 567 p.
3. American Thoracic Society. Proceedings of the ATS workshop on refractory asthma: current understanding, recommendations, and unanswered questions. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162: 2341–2351.
4. Miller M.K., Johnson C., Miller D.P., Deniz Y., Bleecker E.R., Wenzel S.E.; TENOR Study Group. Severity assessment in asthma: an evolving concept. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 116: 990–995.
5. Chuchalin A.G., Ogorodova L.M., Petrovskii F.I., Zhestkov A.V., P'kovich M.M., Martynenko T.I., Rebrova A.P., Reutova L.Yu., Tereshchenko Yu.A., Fassakhov R.S., Chernyak B.A. Monitorirovanie i lechenie tyazheloi bronkhial'noi astmy u vzroslykh: rezul'taty natsional'nogo mnogotsentrovogo issledovaniya NABAT. *Ter. arkhiv.* 2005; 77 (3): 36–42.
6. Chuchalin A.G., Ogorodova L.M., Petrovskii F.I., Zhestkov A.V., P'kovich M.M., Martynenko T.I., Rebrov A.P., Reutova L.Yu., Tereshchenko Yu.A., Fassakhov R.S., Chernyak B.A., Kulikov E.S. Bazisnaya terapiya tyazheloi bronkhial'noi astmy. Dannye natsional'nogo issledovaniya NABAT. *Pul'monologiya.* 2004; 6: 32.
7. Bel E.H. Clinical phenotypes of asthma. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2004; 10: 44–50.
8. Wenzel S.E. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. *Lancet.* 2006; 26; 368 (9537): 804–813.
9. Moore W.C., Meyers D.A., Wenzel S.E. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the severe asthma research program. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 18: 315–323.
10. Evans W.E., McLeod H.L. Pharmacogenomics — drug disposition, drug targets, and side effects. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348 (6): 538–549.
11. Turato G., Baraldo S., Zuin R. The laws of attraction: chemokines, neutrophils and eosinophils in severe exacerbations of asthma. *Thorax.* 2007; 62 (6): 465–466.
12. Dente F.L., Carnevali S., Bartoli M.L. Profiles of proinflammatory cytokines in sputum from different groups of severe asthmatic patients. *Ann. All. Asthma Immunol.* 2006; 97 (3): 312–320.
13. Ogorodova L.M., Selivanova P.A., Gereng E.A. Bogomyakov V.S., Volkova L.I., Pleshko R.I. Patomorfologicheskaya kharakteristika nestabil'noi bronkhial'noi astmy (fenotip brittle). *Ter. arkhiv.* 2008; 80 (3): 39–43.
14. Mukhopadhyay S., Hoidal J., Mukherjee T. Role of TNF α in pulmonary pathophysiology. *Respir. Res.* 2006; 7 (1): 125.
15. Kuperman D.A., Huang X., Koth L.L. Direct effects of interleukin 13 on epithelial cells cause airway hyperreactivity and mucus overproduction in asthma. *Nat. Med.* 2002; 8 (8): 885–889.
16. Vignola A.M., Chiappara G., Siena L. Proliferation and activation of bronchial epithelial cells in corticosteroid-dependent asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 108 (5): 738–746.
17. Bonnans C., Chanez P., Meziane H. Glucocorticoid receptor-binding characteristics in severe asthma. *Eur. Respir. J.* 2003; 21: 985–988.
18. Lane S.J., Lee T.H. Corticosteroid resistance in other disease states and tissues. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154: 62–65.
19. Sher E.R., Leung D.Y., Surs W., Kam J.C., Zieg G., Kamada A.K., Szeffer S.J. Steroid-resistant asthma. Cellular mechanisms contributing to inadequate response to glucocorticoid therapy. *J. Clin. Investig.* 1994; 93: 33–39.
20. Barnes P.J. Corticosteroid effects on cell signaling. *Eur. Respir. J.* 2006; 27: 413–426.
21. Gagliardo R., Chanez P., Vignola A.M. Glucocorticoid receptor alpha and beta in glucocorticoid dependent asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162 (1): 7–13.
22. Tillie-Leblond I., de Blic J., Jaubert F. Airway remodeling is correlated with obstruction in children with severe asthma. *Allergy.* 2008; 63 (5): 533–541.
23. Bourdin A., Neveu D., Vachier I. Specificity of basement membrane thickening in severe asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 119 (6): 1367–1374.
24. Cohen L., Tarsi J., Ramkumar T. Epithelial cell proliferation contributes to airway remodeling in severe asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 176 (2): 138–145.
25. Gereng E.A., Selivanova P.A. Morfofunktsional'naiia kharakteristika slizistoi obolochki bronkhov u bol'nykh razlichnymi for-

- mami tiazheloi bronkhial'noi astmoi. *Sibirskii konsilium*. 2007; 7 (62): 30–31.
26. Chen G., Khalil N. TGF-beta1 increases proliferation of airway smooth muscle cells by phosphorylation of map kinases. *Respir. Res.* 2006; 3: 7: 2.
 27. Voelkel N., Spiegel S. Why is effective treatment of asthma so difficult? An integrated systems biology hypothesis of asthma. *Immunol. Cell Biol.* 2009; 87 (8): 601–605.
 28. Mattos W., Lim S., Russell R. Matrix metalloproteinase-9 expression in asthma: effect of asthma severity, allergen challenge, and inhaled corticosteroids. *Chest*. 2002; 122 (5): 1543–1552.
 29. Levine S.J., Wenzel S.E. Narrative review: the role of Th2 immune pathway modulation in the treatment of severe asthma and its phenotypes. *Ann. Intern. Med.* 2010; 152 (4): 232–237.
 30. Maneechotesuwan K., Xin Y., Ito K. Regulation of Th2 cytokine genes by p38 MAPK-mediated phosphorylation of GATA-3. *J. Immunol.* 2007; 178 (4): 2491–2498.
 31. Siegel M.D., Zhang D.H., Ray P., Ray A. Activation of the interleukin-5 promoter by cAMP in murine EL-4 cells requires the GATA-3 and CLE0 elements. *J. Biol. Chem.* 1995; 270: 24548–24555.
 32. Zhu J., Yamane H., Cote-Sierra J. GATA-3 promotes Th2 responses through three different mechanisms: induction of Th2 cytokine production, selective growth of Th2 cells and inhibition of Th1 cell-specific factors. *Cell Res.* 2006; 16 (1): 3–10.
 33. Nakamura Y. Gene expression of the GATA-3 transcription factor is increased in atopic asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999; 103: 215–222.
 34. Kim P.J., Pai S.Y., Brigl M. GATA-3 regulates the development and function of invariant NKT cells. *J. Immunol.* 2006; 177 (10): 6650–6659.
 35. Marusina A., Kim D., Lieto L. GATA-3 is an important transcription factor for regulating human NKG2A gene expression. *J. Immunol.* 2005; 174: 2152–2159.
 36. Yamashita N., Tashimo H., Ishida H. Involvement of GATA-3-dependent Th2 lymphocyte activation in airway hyperresponsiveness. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2006; 290: 1045–1051.
 37. Bian T., Yin K.S., Jin S.X. Treatment of allergic airway inflammation and hyperresponsiveness by imiquimod modulating transcription factors T-bet and GATA-3. *Chin. Med. J. (Engl.)*. 2006; 119 (8): 640–648.
 38. Szabo S.J., Kim S.T., Costa G.L., Zhang X., Fathman C.G., Glimcher L.H. A novel transcription factor, T-bet, directs Th1 lineage commitment. *Cell*. 2000; 100: 655–669.
 39. Lugo-Villarino G., Maldonado-Lopez R., Possemato R., Penaranda C., Glimcher L.H. T-bet is required for optimal production of IFN-gamma and antigen-specific T cell activation by dendritic cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2003; 100: 7749–7754.
 40. Kiwamoto T., Ishii Y., Morishima Y. Transcription factors T-bet and GATA-3 regulate development of airway remodeling. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 174: 142–151.
 41. Finotto S., Hausding M., Doganci A. Asthmatic changes in mice lacking T-bet are mediated by IL-13. *Int. Immunol.* 2005; 17 (8): 993–1007.
 42. Raby B., Hwang E., Steen K. T-bet polymorphisms are associated with asthma and airway hyperresponsiveness. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173: 64–70.
 43. Bakshi C., Malik M., Carrico P. T-bet deficiency facilitates airway colonization by *Mycoplasma pulmonis* in a murine model of asthma. *J. Immunol.* 2006; 177: 1786–1795.
 44. Sullivan B., Jobe O., Lazarevic V. Increased susceptibility of mice lacking T-bet to infection with *Mycobacterium tuberculosis* correlates with increased IL-10 and decreased IFN-gamma production. *J. Immunol.* 2005; 175: 4593–4602.
 45. Israel E., Drazen J.M., Liggett S.B., Boushey H.A., Cherniack R.M., Chinchilli V.M., Cooper D.M., Fahy J.V., Fish J.E., Ford J.G., Kraft M., Kunselman S., Lazarus S.C., Lemanske R.F., Martin R.J., McLean D.E., Peters S.P., Silverman E.K., Sorkness C.A., Szefer S.J., Weiss S.T., Yandava C.N. The effect of polymorphisms on the β 2adrenergic receptor on the response to regular use of albuterol in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162: 75–80.
 46. Metzger N.L., Kockler D.R., Gravatt L.A. Confirmed beta-16Arg/Arg polymorphism in a patient with uncontrolled asthma. *Ann. Pharmacother.* 2008; 42 (6): 874–881.
 47. Basu K., Palmer C.N., Tavendale R., Lipworth B.J., Mukhopadhyay S. Adrenergic b(2)-receptor genotype predisposes to exacerbations in steroid-treated asthmatic patients taking frequent albuterol or salmeterol. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009; 124 (6): 1188–1194.
 48. Litonjua A.A., Lasky-Su J., Schneiter K., Tantisira K.G., Lazarus R., Klanderman B., Lima J.J., Irvin C.G., Peters S.P., Hanrahan J.P., Liggett S.B., Hawkins G.A., Meyers D.A., Bleecker E.R., Lange C., Weiss S.T. ARG1 is a novel bronchodilator response gene: screening and replication in four asthma cohorts. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178 (7): 688–694.
 49. Vonk J.M., Postma D.S., Maarsingh H., Bruinenberg M., Koppelman G.H., Meurs H. Arginase 1 and arginase 2 variations associate with asthma, asthma severity and b2 agonist and steroid response. *Pharmacogenet. Genomics*. 2010; 20 (3): 179–186.
 50. Maarsingh H., Zuidhof A.B., Bos I.S., van Duin M., Boucher J.L., Zaagsma J., Meurs H. Arginase inhibition protects against allergen-induced airway obstruction, hyperresponsiveness, and inflammation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178 (6): 565–573.
 51. Moore P.E., Ryckman K.K., Williams S.M., Patel N., Summar M.L., Sheller J.R. Genetic variants of GSNOR and ADRB2 influence response to albuterol in African-American children with severe asthma. *Pediatr. Pulmonol.* 2009; 44 (7): 649–654.
 52. Choudhry S., Que L.G., Yang Z., Liu L., Eng C., Kim S.O., Kumar G., Thyne S., Chapela R., Rodriguez-Santana J.R., Rodriguez-Cintron W., Avila P.C., Stamler J.S., Burchard E.G. GSNO reductase and b2-adrenergic receptor gene-gene interaction: bronchodilator responsiveness to albuterol. *Pharmacogenet. Genomics*. 2010; 20 (6): 351–358.
 53. Whalen E.J., Foster M.W., Matsumoto A., Ozawa K., Violin J.D., Que L.G., Nelson C.D., Benhar M., Keys J.R., Rockman H.A., Koch W.J., Daaka Y., Lefkowitz R.J., Stamler J.S. Regulation of b-adrenergic receptor signaling by S-nitrosylation of G-protein-coupled receptor kinase 2. *Cell*. 2007; 129 (3): 511–522.
 54. Global'naya strategiya lecheniya i profilaktiki bronkhial'noi astmy. Pod red. A.G. Chuchalina. M.: Atmosfera. 2007. 104 c.
 55. Sayers I., Hall I.P. Pharmacogenetic approaches in the treatment of asthma. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2005; 5 (2): 101–108.
 56. Tantisira K.G., Lake S., Silverman E.S., Palmer L.J., Lazarus R., Silverman E.K., Liggett S.B., Gelfand E.W., Rosenwasser L.J., Richter B., Israel E., Wechsler M., Gabriel S., Altschuler D., Lander E., Drazen J., Weiss S.T. 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.
 57. Ye Y.M., Lee H.Y., Kim S.H., Jee Y.K., Lee S.K., Lee S.H., Park H.S. 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 (6): 693–701.
 58. Hawkins G.A., Lazarus R., Smith R.S., Tantisira K.G., Meyers D.A., Peters S.P., Weiss S.T., Bleecker E.R. 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 (6): 1376–1383.
 59. Tantisira K.G., Silverman E.S., Mariani T.J., Xu J., Richter B.G., Klanderman B.J., Litonjua A.A., Lazarus R., Rosenwasser L.J., Fuhlbrigge A.L., Weiss S.T. FCER2: a pharmacogenetic basis for severe exacerbations in children with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 120 (6): 1285–1291.

60. Koster E.S., Maitland-van der Zee A.H., Tavendale R., Mukhopadhyay S., Vijverberg S.J., Raaijmakers J.A., Palmer C.N. FCER2 T2206C variant associated with chronic symptoms and exacerbations in steroid-treated asthmatic children. *Allergy*. 2011; 66 (12): 1546–1552.
61. Hakonarson H., Bjornsdottir U.S., Halapi E., Bradfield J., Zink F., Mouy M., Helgadottir H., Gudmundsdottir A.S., Andrason H., Adalsteinsdottir A.E., Kristjansson K., Birkisson I., Arnason T., Andresdottir M., Gislason D., Gislason T., Gulcher J.R., Stefansson K. Profiling of genes expressed in peripheral blood mononuclear cells predicts glucocorticoid sensitivity in asthma patients. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2005; 102 (41): 14789–14794.
62. Kowalski M.L., Cieslak M., Perez-Novo C.A. Clinical and immunological determinants of severe/refractory asthma (SRA): association with Staphylococcal superantigen-specific IgE-antibodies. *Allergy*. 2011; 66 (1): 32–38.
63. Portelli M., Sayers I. Genetic basis for personalized medicine in asthma. *Exp. Rev. Respir. Med.* 2012; 6 (2): 223–236.
64. Tse S.M., Tantisira K., Weiss S.T. The pharmacogenetics and pharmacogenomics of asthma therapy. *Pharmacogenomics J.* 2011; 11 (6): 383–392.
65. Kazani S., Wechsler M.E., Israel E. The role of pharmacogenomics in improving the management of asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 125 (2): 295–302.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Куликов Евгений Сергеевич, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры общей врачебной практики с курсом поликлинической терапии ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России

Адрес: 634050, Томск, Московский тракт, д. 2; тел.: (3822) 51-49-67; e-mail: evgeny.s.kulikov@gmail.com

Огородова Людмила Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАМН, заведующая кафедрой факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России

Адрес: 634050, Томск, Московский тракт, д. 2; тел.: (3822) 51-49-67; e-mail: lm-ogorodova@mail.ru

Фрейдin Максим Борисович, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории популяционной генетики ФГБУ «НИИ медицинской генетики» СО РАМН

Адрес: 634050, Томск, ул. Набережная р. Ушайки, д. 10; тел.: (3822) 42-09-56; e-mail: mfreidin@medgenetics.ru

Деев Иван Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России

Адрес: 634050, Томск, Московский тракт, д. 2; тел.: (3822) 51-49-67; e-mail: ivandeyev@yandex.ru

Селиванова Полина Александровна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России

Адрес: 634050, Томск, Московский тракт, д. 2; тел.: (3822) 51-49-67; e-mail: p.selivanova@mail.ru

Федосенко Сергей Вячеславович, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России

Адрес: 634050, Томск, Московский тракт, д. 2; тел.: (3822) 51-49-67; e-mail: s-fedosenko@mail.ru

Кириллова Наталья Александровна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры общей врачебной практики с курсом поликлинической терапии ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России

Адрес: 634050, Томск, Московский тракт, д. 2; тел.: (3822) 51-49-67; e-mail: kirillova.natalya@gmail.com