



А. М. Бондаркова, Л. Н. Приступа, В. Г. Псарьова

Зв'язок Gln27Glu поліморфізму гена $\beta 2$ - адренорецептора з бронхіальною астмою

Сумський державний університет, медичний інститут, м. Суми

Ключові слова: *бронхіальна астма, поліморфізм генетичний, рецептори адренергічні.*

Мета роботи – аналіз наукової літератури стосовно зв'язку Gln27Glu поліморфізму гена $\beta 2$ -адренорецепторів із розвитком, ступенем тяжкості та рівнем контролю бронхіальної астми (БА).

Результати. У статті здійснений аналіз даних фахової літератури щодо ризику розвитку, ступеня тяжкості та рівня контролю БА залежно від генетичних особливостей пацієнтів. Численними дослідженнями доведено, що Gln27Glu поліморфізм гена ADRB2 впливає на розвиток, ступінь тяжкості та рівень контролю БА, що дає змогу модифікувати тактику лікування.

Згідно з даними ВООЗ, на БА в усьому світі страждають приблизно 300 мільйонів людей. БА – це полігенне захворювання зі складним типом успадкування. Є два основних підходи до вивчення генів-кандидатів, які провокують мультифакторіальні захворювання: використання генів-кандидатів (метод кандидатного картування) та «геномне сканування» або «позиційне клонування». Повногеномний пошук генів схильності до БА є найбільш ефективним. Дотепер відомо про понад 100 генів схильності до БА. $\beta 2$ -адренорецептори (ADRB2) відіграють важливу роль в регуляції контрактильних елементів у стінці дихальних шляхів, тому мутації гена, що його кодує, беруть участь у розвитку БА. Ген ADRB2 був клонований вперше в 1987 році В. К. Kobilka та співавторами. Ген ADRB2 не містить інтронів ані в кодувальній його частині, ані в нетрансльованих послідовностях, тому його можна зарахувати до окремого суперсімейства рецепторів, що зчеплені з G-білками. Уперше про зчеплення 5q ділянки хромосоми з БА повідомили D. G. Marsh та співавтори (1994), а D. A. Meyers та співавтори (1999) – про вірогідні асоціації 5q31 ділянки хромосоми з бронхіальною гіперреактивністю (БГР). Найбільш вивченим і поширеним є поліморфізм з амінокислотною заміною Gln27Glu, який викликає зниження кількості рецепторів на поверхні клітин бронхів після взаємодії з $\beta 2$ -агоністами та сприяє розвитку БГР.

Висновки. Аналіз зв'язку Gln27Glu поліморфізму гена ADRB2 з ризиком розвитку та ступенем тяжкості БА показав неоднозначні результати, що можна пояснити можливим існуванням для кожної популяції певного набору генів-кандидатів.

В Україні досліджень щодо асоціації Gln27Glu поліморфізму гена ADRB2 із ризиком розвитку, ступенем тяжкості БА та ефективністю базисного лікування не було, що є підставою для вивчення цієї проблеми.

Связь Gln27Glu полиморфизма гена $\beta 2$ - адренорецептора с бронхиальной астмой

А. Н. Бондаркова, Л. Н. Приступа, В. Г. Псарёва

Цель работы – анализ научной литературы, описывающей связь Gln27Glu полиморфизма гена $\beta 2$ -адренорецепторов с развитием, степенью тяжести и уровнем контроля бронхиальной астмы (БА).

Результаты. В статье проведён анализ данных научной литературы о риске развития, степени тяжести и уровне контроля БА в зависимости от генетических особенностей пациентов. Многочисленными исследованиями было доказано, что Gln27Glu полиморфизм гена ADRB2 влияет на развитие, степень тяжести и уровень контроля БА, позволяет модифицировать тактику лечения.

Согласно данным ВОЗ, БА во всём мире страдают примерно 300 000 000 человек. БА – это полигенное заболевание с тяжёлым типом наследования. Существует два основных подхода к изучению генов-кандидатов, которые провоцируют мультифакториальные заболевания: использование генов-кандидатов (метод кандидатного картирования) и «геномное сканирование» или «позиционное клонирование». Полногеномный поиск генов предрасположенности к БА является наиболее эффективным. В настоящее время известно, что существует более 100 генов предрасположенности к БА. $\beta 2$ -адренорецепторы (ADRB2) играют важную роль в регуляции контрактильных элементов в стенке дыхательных путей, поэтому мутации гена, которые его кодируют, принимают участие в развитии БА. Ген ADRB2 был клонирован впервые в 1987 году В. К. Kobilka и соавторами. Ген ADRB2 не содержит интронов ни в кодирующей части, ни в нетранслируемых последовательностях, поэтому его можно отнести к отдельному суперсемейству рецепторов, сцепленных с G-белками. Впервые о сцеплении 5q участка хромосоми с БА сообщили D. G. Marsh с соавторами (1994), а D. A. Meyers с соавторами (1999) – о достоверных ассоциациях 5q31 участка хромосоми с бронхиальной гиперреактивностью (БГР). Наиболее изученным и распространённым является полиморфизм с аминокислотной заменой Gln27Glu, который вызывает снижение количества рецепторов на поверхности клеток бронхов после взаимодействия с $\beta 2$ -агонистами и способствует развитию БГР.

Выводы. Анализ связи Gln27Glu полиморфизма гена ADRB2 с риском развития и степенью тяжести БА показал неоднозначные результаты, которые можно объяснить возможным существованием для каждой популяции определённого набора генов-кандидатов.

В Украине исследований, касающихся ассоциации Gln27Glu полиморфизма гена ADRB2 с риском развития, степенью тяжести БА и эффективностью базисного лечения, не было. Это является основанием для изучения данной проблемы.

Ключевые слова: *бронхиальная астма, полиморфизм генетический, рецепторы адренергические.*

Запорожский медицинский журнал. – 2016. – №2 (95). – С. 104–108

Relations Gln27Glu polymorphism $\beta 2$ -adrenoceptor gene with bronchial asthma

A. N. Bondarkova, L. N. Prystupa, V. G. Psareva

Purpose – to analyze scientific literature data on the link between Gln27Glu polymorphism gene of $\beta 2$ -adrenergic receptors development and bronchial asthma (BA) severity, level of control.

Results. This article analyzes the literature on risk, severity and level of asthma control based on genetic characteristics of patients. Numerical studies have shown that gene Gln27Glu polymorphism ADRB2 affect the development and severity of asthma control level that allows to modify the treatment strategy.

© А. М. Бондаркова, Л. Н. Приступа, В. Г. Псарьова, 2016



According to data of WHO approximately 300 million people suffer from asthma around the world. BA – is a polygenic disease with complex inheritance type. There are two basic approaches to the study of candidate genes that provoke multifactorial disease: use of candidate genes (method of candidate mapping) and “genome scan” or “positional cloning”. Full genome search of gene predisposition to asthma is the most effective. At present it is known that there are more than 100 genes predisposition to asthma. β 2-adrenergic receptors (ADRB2) play an important role in the regulation of contractile elements in the airway wall, because mutations of the gene encoding it, involved in the development of asthma. ADRB2 gene was cloned for the first time in 1987 by Kobilka V. K. et al. ADRB2 gene does not contain introns nor in coding part, neither in untranslated sequences, so it can be attributed to a single superfamily of receptors coupled with G-proteins. Marsh D.G. et al. (1994) and Meyers D.A. et al. (1999) reported about the clutch 5q chromosome areas with BA for the first time (the credible association chromosome 5q31 area with bronchial hyperreactivity (BHR)). The most common and studied polymorphism is polymorphism with of amino acid substitutions Gln27Glu, which causes a decrease in the number of receptors on the surface of the bronchi cells after interaction with β 2-agonists and promotes BHR.

Conclusions. Analysis of Gln27Glu polymorphism gene Gln27Glu ADRB2 connection at risk and severity of BA showed mixed results, which can be explained by the existence of the possible for each population specific set of candidate genes.

Research on Gln27Glu polymorphism gene ADRB2 association with risk of development, severity and efficiency of basic treatment BA has not been conducted in Ukraine. Further researches of this problem in Ukraine are needed.

Key words: *Bronchial Asthma, Genetic Polymorphism, Receptors-Adrenergic.*

Zaporozhye medical journal 2016; №2 (95): 104–108

Бронхіальна астма (БА) є поширеним захворюванням і належить до групи мультифакторіальних захворювань, етіологія та патогенез котрих визначається складною взаємодією факторів довкілля та генетичних факторів. Це – полігенне захворювання зі складним типом успадкування. Спадкова природа захворювання відзначена ще в минулих століттях та доведена у XX столітті [1–3].

Дотепер велику увагу приділяють генетичному поліморфізму β 2-адренорецепторів (ADRB2), заміна амінокислотної послідовності яких викликає зміну функціональних властивостей рецепторів. Ідентифікували 9 поліморфізмів у кодувальній частині гена ADRB2, 4 з них призводять до амінокислотних замін у білковій послідовності. Було доведено, що один із цих поліморфізмів, Val34Met, не впливає на функціональні особливості рецептора, тому надалі дослідження зосередились на трьох замінах – Arg16Gly, Gln27Glu, Thr164Ile. Найбільш вивченим і поширеним є поліморфізм з амінокислотою заміною Gln27Glu, що викликає зниження кількості рецепторів на поверхні клітин бронхів після взаємодії з β 2-агоністами та сприяє розвитку бронхіальної гіперреактивності (БГР) [1].

Мета роботи

Аналіз наукової літератури щодо зв'язку Gln27Glu поліморфізму гена β 2-адренорецепторів із розвитком, ступенем тяжкості та рівнем контролю БА.

У фаховій літературі надається великого значення ролі поліморфних варіантів rs 1042713 (Arg16Gly) та rs 1042714 (Gln27Glu) гена ADRB2 у патогенезі БА. Однак результати, що отримали, суперечливі: одні клінічні дослідження підтверджують асоціацію відзначених поліморфних локусів із БА, інші спростовують наявність цього зв'язку.

У російській популяції частота Gln27Glu (37%) генотипу за Gln27Glu поліморфізмом гена ADRB2 у хворих із тяжким перебігом БА була в 1,5 раза нижчою порівняно з хворими з перебігом середньої тяжкості (57,4%) та легким перебігом (50,0%). Gln27Glu генотип за Gln27Glu поліморфізмом гена ADRB2 траплявся у 20,8% групи контролю та у 22,2% хворих на БА із тяжким перебігом ($p=0,047$).

Частота Gln алеля за Gln27Glu поліморфізмом гена ADRB2 була вищою у хворих із легким перебігом БА, ніж у

групі контролю (0,750 та 0,547, $p=0,049$). Дані, що отримали, збігаються з результатами досліджень в європейській популяції, де виявлена асоціація поліморфних варіантів Gln27Glu гена ADRB2 із тяжкістю перебігу БА [29]. Gln27Glu генотип за Gln27Glu поліморфізмом гена ADRB2 частіше траплявся в пацієнтів із терапієрезистентною БА (26,2%) порівняно з БА, чутливою до терапії (9,6%) [2].

Н. М. Хайтов і співавтори (2006) проаналізували частоту алелей за Gln27Glu поліморфізмом гена ADRB2 в узбецькій популяції, аналіз показав, що частота Gln27 алеля у групі контролю та у хворих на БА становила 70,3% та 76,7%, а Glu27 алеля – 29,8% та 23,3% ($\chi^2=66,15$, $p<0,001$). Gln27Gln генотип за Gln27Glu поліморфізмом гена ADRB2 у групі контролю траплявся у 44,6%, Gln27Glu – у 51%, а Glu27Glu – у 4,4%; у хворих на БА Gln27Gln генотип виявлений у 56,7%, Gln27Glu – у 40% та Glu27Glu – у 3,3% ($\chi^2=40,2$, $p<0,001$). Отже, серед осіб узбецької національності встановлена асоціація Gln27 алеля та Glu27Glu генотипу за Gln27Glu поліморфізмом гена ADRB2 із ризиком розвитку БА [5].

На підставі популяційних досліджень на великій етнічній гомогенній вибірці М. І. D'Amato et al. (1998) була виявлена асоціація Gly16/Gln27 гаплотипу із БГР [9]. Це дало змогу зробити висновок про те, що 27Gln алель за поліморфізмом гена ADRB₂ через виникнення БГР впливає на патогенез БА.

Дослідження F. A. Marson et al. (2014) довели, що Gln27Gln генотип за Gln27Glu поліморфізмом гена ADRB2 був фактором ризику розвитку БА (ВШ: 8,096, ДІ 95% 3,90 – 17,77, $p<0,05$). Gln27Glu генотип асоційований із БА тяжкого ступеня [19].

У дослідженнях S. Q. Liang et al. (2014) встановили асоціацію Gln27Glu поліморфізму гена ADRB2 із ризиком розвитку БА в Південній Америці (ВШ: 1,75, ДІ 95% 1,17 – 2,69, $p<0,05$) [16]. Тобто носії Glu27Glu генотипу мали майже вдвічі вищий ризик виникнення БА, ніж носії Gln27Glu генотипу за Gln27Glu поліморфізмом гена ADRB2.

D. C. Contopoulos-Ioannidis et al. (2005) довели, що частота нападів утрудненого дихання при БА частіше трапляється у носіїв Glu27Glu генотипу порівняно з Gln27Glu генотипом за Gln27Glu поліморфізмом гена ADRB2 [8].

J. Q. Zhang et al. (2011) встановили, що Gln27Glu полімор-



фізм гена ADRB2 пов'язаний зі зміною показників функції зовнішнього дихання (ФЗД), зокрема хворі, які є носіями Glu27Glu генотипу, відрізнялися нижчими показниками ФЗД у порівнянні з носіями Gln27Glu генотипу за Gln27Glu поліморфізмом гена ADRB2 [14].

Встановлено асоціацію Glu27Glu генотипу за Gln27Glu поліморфізмом гена ADRB2 з нижчими показниками ОФВ1 [2,10].

На відміну від результатів, які отримали, у дослідженнях Hopes et al. (1998) у хворих на БА з Шотландії було виявлено, що 27Glu алель за Gln27Glu поліморфізмом гена ADRB2 не впливає на розвиток БА (ВШ: 0,73, ДІ 95% 0,58 – 0,87, $p < 0,05$) [12].

У дослідженнях A. A. Litonjua et al. (2008) зробили висновки, що Gln27Glu поліморфізм гена ADRB2 не є основним фактором ризику розвитку БА, але є важливим для визначення відповіді на лікування [18].

С. Н. Chiang et al. (2012) довели, що Gln27Glu поліморфізм гена ADRB2 не асоційований із розвитком БА, а Gln27Gln генотип за Gln27Glu поліморфізмом гена ADRB2 мав захисну функцію у виникненні захворювання (ВШ: 0,610, ДІ 95% 0,434 – 0,856, $p < 0,05$) [7].

N. Birbian et al. (2012) показав, що Gln27Glu поліморфізм гена ADRB2 не пов'язаний із розвитком БА (ВШ: 0,86, ДІ 95% 0,69 – 1,07, $p > 0,05$) [6].

Ю. Ю. Федорова та співавтори (2013) встановили, що 27Gln алель (58,67%) частіше траплявся в контрольній групі, ніж у хворих на БА (32,4%), а частота 27Glu алеля в контрольній групі становила 41,33%, у хворих БА – 67,6%. При аналізі груп хворих із різною тяжкістю БА різними показниками спірографії залежно від алелів і генотипів за Gln27Glu поліморфізмом гена ADRB2 не виявили статистично значущих відмінностей ($p > 0,05$) [4].

Встановлена асоціація 27Gln алеля за поліморфізмом Gln27Glu гена ADRB2 з підвищеним рівнем IgE у сім'ях з БА [24]. У дослідженні на британській вибірці встановлено: поліморфні варіанти за Gln27Glu поліморфізмом гена ADRB2 не асоційовані з розвитком БА [12]. Відсутність зв'язку поліморфізму Gln27Glu гена ADRB2 з БА також виявлена у групі слов'ян [13].

Згідно з даними І. В. Псахьє (2009) поліморфізм у 27 амінокислотній позиції ADRB2 посилює БГР і не асоційований зі ступенем тяжкості БА [3].

A. A. Santillan et al. (2003) довели, що Glu27Glu генотип за Gln27Glu поліморфізмом гена ADRB2 посилює БГР, але не асоційований із тяжкістю БА [23].

W. P. Fu et al. (2011) не виявили істотних відмінностей в частоті генотипів та алелів для трьох Arg19/Arg16/Gln27 поліморфізмів гена ADRB2 між хворими на БА та групою практично здорових людей [25].

Не виявлено асоціації поліморфного варіанта Gln27Glu гена ADRB2 із БА та ступенем її тяжкості. Відмінностей у розподілі частот алелів і генотипів поліморфного варіанта Gln27Glu гена ADRB2 під час порівняння пацієнтів із різними показниками спірографії та групою контролю також не виявили [22,10,11].

Багато закордонних і вітчизняних науковців наводять суперечливі дані щодо зв'язку Gln27Glu гена ADRB2 із розвитком і ступенем тяжкості БА [10–18].

Окрім вивчення зв'язку Gln27Glu поліморфізму гена ADRB2 із розвитком, ступенем тяжкості та контролем БА здійснені дослідження для визначення індивідуальної варіабельності відповіді на β_2 -агоністи та розвитку толерантності до їх бронходилатуючого ефекту. Так, T. Limsuwan et al. (2010) встановили, що Arg19/Arg16/Gln27 гаплотип був частішим серед хворих на БА, ніж у групі контролю, а хворі з Arg19/Arg19 генотипом не мали відповіді на салбутамол [17].

N. Petrovic-Stanojevic et al. (2014) довели, що у пацієнтів Сербії Gln27Gln генотип є фактором ризику БА та хворі, які є гомозиготами за основним Gln27 алелем, краще реагували на комбінацію інгаляційних глюкокортикостероїдів (іГКС) з β_2 -агоністами тривалої дії (БАТД) на відміну від гомозигот за мінорним 27Glu алелем [21]. Деякі дослідження засвідчили, що Gln27Glu поліморфізм гена ADRB2 не пов'язаний з ефективністю лікування. Так, у роботі F. D. Martinez et al. (2007) показано, що Gln27Glu поліморфізм гена ADRB2 не асоційований із відповіддю на терапію БАТД у хворих на БА [20].

C. Isaza et al. (2012) встановили, що Gln27Glu поліморфізм гена ADRB2 не пов'язаний із відповіддю на лікування БАТД у поєднанні з іГКС і показниками ОФВ1 [13].

Висновки

1. Аналіз зв'язку Gln27Glu поліморфізму гена ADRB2 із ризиком розвитку та ступенем тяжкості БА показав неоднозначні результати, що можна пояснити можливим існуванням для кожної популяції певного набору генів-кандидатів.

2. В Україні досліджень щодо асоціації Gln27Glu поліморфізму гена ADRB2 із ризиком розвитку, ступенем тяжкості БА та ефективністю базисного лікування не проводили. Це є підґрунтям для вивчення цієї проблеми.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Список літератури

1. Пузырев В.П. Генетическая основа этиопатогенеза бронхиальной астмы / В.П. Пузырев, Л.М. Огородова, О.А. Салюкова // Сибирский медицинский журнал. – 1997. – Т. 12. – №3–4. – С. 82–85.
2. Миронова Ж.А. Фармакогенетика стероидорезистентной бронхиальной астмы / Ж.А. Миронова, В.И. Трофимов, М.В. Дубин // Материалы Национального конгресса респираторных заболеваний. 2006 – С. 23–30.
3. Псахьє И.В. Проблемы наследственности при болезнях легких / И.В. Псахьє. – К. : Медицина, 2009. – 350 с.
4. Исследование ассоциации полиморфных вариантов гена β_2 -адренергического рецептора с бронхиальной астмой / Ю.Ю. Федорова, А.С. Карунас, Р.Р. Мурзина и др. // Практическая медицина. – 2013. – №5(74). – С. 116–120.
5. Хаитова Н.М. Генетические маркеры бронхиальной астмы в узбекской популяции / Н.М. Хаитова // Ж. Пульм. Забол. – 2006. – С. 57–61.
6. Birbian N. Association of $\beta(2)$ -adrenergic receptor polymorphisms with asthma in a North Indian population / N. Birbian, J. Singh, S. Jindal // Lung. Epub. – 2012. – Vol. 190. – P. 497–504.
7. Association of $\beta(2)$ -adrenergic receptor polymorphisms with



- asthma / M.W. Lin, M.Y. Chung, U.C. Yang et al. // *J. Chin. Med. Assoc.* – 2012. – Vol. 75. – P. 635–643.
8. Meta-analysis of the association of beta2-adrenergic receptor polymorphisms with asthma phenotypes / D.G. Contopoulos-Ioannidis, E.N. Manoli, J.P. Ioannidis et al. // *J Allergy Clin Immunol.* – 2005. – Vol. 115. – P. 963–972.
 9. D'Amato M.I. Association of persistent bronchial hyperresponsiveness with β_2 -adrenoceptor haplotypes / M.I. D'Amato, L.R. Vitiani, G.A. Petrelli // *J. Respir. Crit. Med.* – 1998. – Vol. 158. – P. 1968–1973.
 10. Hizawa N. Beta-2 adrenergic receptor genetic polymorphisms and asthma / N. Hizawa // *J.Clin. Pharm. Ther.* – 2009. – Vol. 34. – P. 631–643.
 11. Hizawa N. Pharmacogenetics of β_2 -agonists / N. Hizawa // *J. Allergol. Int.* – 2011. – Vol. 60. – P. 239–246.
 12. Association of glutamine 27 polymorphism of β_2 -adrenoceptor with reported childhood asthma: population based study / E. Hopes, C. McDougall, G. Christie, et al. // *BMJ.* – 1998. – Vol. 316. – P. 664–674.
 13. β_2 -adrenoreceptor polymorphisms in asthmatic and non-asthmatic schoolchildren from Colombia and relationship to treatment response / C. Isaza, J.C. Sepúlveda-Arias, B.I. Agudelo, et al. // *J. Pediatr. Pulmonol.* – 2012. – Vol. 47(9). – P. 848–855.
 14. Relationship between polymorphisms in the 5' leader cistron, positions 16 and 27 of the adrenergic β_2 receptor gene and asthma in a Han population from southwest China / W.P. Fu, Z.H. Zhao, L. Zhong, et al. // *Respirology.* – 2011. – Vol. 16. – P. 1221–1227.
 15. HLA DPP1 15-DPB1 05 haplotype: a susceptible gene marker for isocyanate induced occupational asthma / S.-H. Kim, H.-B. Oh, K.-W. Lee et al. // *J. Allergy.* – 2006. – Vol. 61. – P. 891–894.
 16. Beta-2 adrenergic receptor (ADRB2) gene polymorphisms and the risk of asthma: a meta-analysis of case-control studies / S.Q. Liang, X.L. Chen, J.M. Deng et al. // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 11. – P. 104–108.
 17. Limsuwan T. Possible protective effects of the Glu27 allele of beta2-adrenergic receptor polymorphism in asthmatic patients / T. Limsuwan, A. Thakkinian, J. Verasertniyom // *J. Aller. Immunol.* – 2010. – Vol. 28. – P. 107–114.
 18. ARG1 is a novel bronchodilator response gene: screening and replication in four asthma cohorts / J. Lasky-Su, K. Schneider, K.G. Tantisira, et al. // *J. Respir. Crit. Care Med.* – 2008. – Vol. 178. – P. 688–694.
 19. Marson F.A. Asthma: Gln27Glu and Arg16Gly polymorphisms of the beta2-adrenergic receptor gene as risk factors / F.A. Marson, J.D. Ribeiro, C.S. Bertuzzo // *Asthma Clin. Immunology.* – 2014. – Vol. 10. – №1. – P. 8.
 20. Martinez F.D. Association between genetic polymorphisms of the beta2-adrenoceptor and response to albuterol in children with and without a history of wheezing / F.D. Martinez, P.E. Graves, M. Baldini // *J Clin. Invest.* – 1997. – Vol. 100. – P. 3184–3188.
 21. Petrovic-Stanojevic N. Polymorphisms of beta2-adrenergic receptor gene in serbian asthmatic adults: effects on response to β_2 -agonists / N. Petrovic-Stanojevic, A. Topic, A. Nikolic et al. // *Mol. Diagn. Ther.* – 2014. – Vol. 18. – P. 639–646.
 22. Portelly M. Genetic basis for personalized medicine in asthma / M. Portelly, I. Sayers // *Expert. Rev. Respir. Med.* – 2012. – Vol. 6. – P. 223–236.
 23. Association between b2-adrenoreceptor polymorphism and asthma diagnosis among Mexican adults / A.A. Santillan, C.A. Camargo, A.A. Ramirez-Rivera, et al. // *J. Clin. Immunol.* – 2003. – Vol. 112. – P. 1095–1100.
 24. Woszczek G. β_2 -ADBR haplotypes/polymorphisms associate with bronchodilator response and total IgE in grass allergy / G. Woszczek, M. Borowiec, A. Ptasinska // *J. Allergy.* – 2005. – Vol. 60. – P. 1412–1417.
 25. Relationship between polymorphisms in the 5 leader cistron, positions 16 and 27 of the adrenergic β_2 receptor gene and asthma in a Han population from southwest China / L. Zhong, L. Liu, M. Wang, et al. // *J. Respirology.* – 2011. Vol. 16. – №8. – P. 1221-7.

References

1. Puzyrev, V. P., Ogorodova, L. M., & Salyukova, O. A. (2010) Geneticheskaya osnova e'tiopatogeneza bronkhial'noj astmy [Genetic candidates of bronchial asthma and atopy]. *Sibirskij medicinskij zhurnal*, 3(3), 82–85. [in Russian].
2. Mironova, Zh. A., Trofimov, V. I., & Dubin, M. V. (2006). Farmakogenetika steroidorezistentnoj bronkhial'noj astmy [Pharmacogenetic aspects steroidresistentnosti in patients with severe asthma]. Proceedings XVI National Congress on Respiratory Disease, (P. 23–30). [in Russian].
3. Psakh'e, I. V. (2009) *Problemy nasledstvennosti pri boleznyakh legkikh [Heredity Problems lung diseases]*. Kyiv: Medicina. [in Ukrainian].
4. Fedorova, Yu. Yu., Karunas, A. S. Murzina, R. R., Mukhtarova, L. A., Ramazanova, N. N., Gimalova, G. P., et al. (2013) Issledovanie associi polimorfnykh variantov gena β_2 -adrenergeticheskogo receptora s bronkhial'noj astmoj [Association study of the p2-adrenergic receptor gene polymorphisms with bronchial asthma in Russians]. *Prakticheskaya medicina*, 5, 18–25. [in Russian].
5. Haitova, N. M. (2006) Geneticheskie markery bronkhial'noj astmy v uzbekskoj populyacii [Genetically caused forms of chronic nonspecific pulmonary diseases]. *Zh. Pul'm. Zabol*, 57–61. [in Russian].
6. Birbian, N., Singh, J, Jindal, S., & Singla, N. (2012) Association of $\beta(2)$ -adrenergic receptor polymorphisms with asthma in a North Indian population. *Lung. Epub.*, 190, 497–504. doi: 10.1007/s00408-012-9407-7.
7. Chiang, C. H., Lin, M. W., & Yang, U. C. (2012) Association of $\beta(2)$ -adrenergic receptor polymorphisms with asthma. *J. Chin. Med. Assoc.*, 75, 635–643.
8. Contopoulos-Ioannidis, D. G., Manoli, E.N., & Ioannidis, J.P. (2005) Meta-analysis of the association of beta2-adrenergic receptor polymorphisms with asthma phenotypes. *J Allergy Clin Immunol.*, 115, 963–972. doi: 10.1016/j.jaci.2004.12.1119.
9. D'Amato, M. I., Vitiani, L. R., Petrelli, G. A., Ferringo, L., di Pietro, A., Trezza, R., & Matricardi, P. M. (1998) Association of persistent bronchial hyperresponsiveness with β_2 -adrenoceptor haplotypes. *J. Respir. Crit. Med.*, 158, 1968–1973. doi: 10.1164/ajrccm.158.6.9804126.
10. Hizawa, N. (2009) Beta-2 adrenergic receptor genetic polymorphisms and asthma. *J.Clin. Pharm. Ther.*, 34, 631–643. doi: 10.1111/j.1365-2710.2009.01066.x.
11. Hizawa, N. (2011) Pharmacogenetics of β_2 -agonists. *J. Allergol. Int.*, 60, 239–246. doi: 10.2332/allergolint.11-RAI-0317.
12. Hopes, E., McDougall, C., Christie, G., Dewar, J., Wheatley, A., Hall, I. P., & Helms, P. J. (1998) Association of glutamine 27 polymorphism of β_2 -adrenoceptor with reported childhood asthma: population based study. *BMJ*, 316, 664–674.
13. Isaza, C., Sepúlveda-Arias, J. C., Agudelo, B. I., Arciniegas, W., Henao, J., Porras, G. L., & Beltrán, L. (2012) β_2 -adrenoreceptor polymorphisms in asthmatic and non-asthmatic schoolchildren from Colombia and relationship to treatment response. *J. Pediatr. Pulmonol.*, 47(9), 848–855. doi: 10.1002/ppul.22521.
14. Fu, W. P., Zhao, Z. H., Zhong, L., Sun, C., Fang, L. Z., Liu, L. et al. (2011) Relationship between polymorphisms in the 5' leader cistron, positions 16 and 27 of the adrenergic β_2 receptor gene and asthma in a Han population from southwest China. *Respirology*, 16, 1221–1227. doi: 10.1111/j.1440-1843.2011.02028.x.
15. Kim, S.-H, Oh, H.-B, Lee, K.-W., Shin, E.-S., Kim, C.-W., Hong, C.-S., et al. (2006) HLA DPP1 15-DPB1 05 haplotype: a susceptible gene marker for isocyanate induced occupational asthma. *J. Allergy*, 61, 891–894.
16. Liang, S. Q., Chen, X. L., Deng, J. M., Wei, X., Gong, Ch., Chen, Z.-R. & Wang, Z.-B. (2014) Beta-2 adrenergic receptor (ADRB2) gene polymorphisms and the risk of asthma: a meta-analysis of



- case-control studies. *PLoS One.*, 11, 104–108.
17. Limsuwan, T., Thakkinian, A., Verasertniyom, J., Vanichapuntu, M., Attia, J., Janwityanujit, S., & Nantiruj, K. (2010) Possible protective effects of the Glu27 allele of beta2-adrenergic receptor polymorphism in asthmatic patients. *J. Aller. Immunol.*, 28, 107–114.
 18. Litonjua, A. A., Lasky-Su, Schneiter, K., Tantisira, K. G., Lazarus, R., Klanderman, B., et al. (2008) ARG1 is a novel bronchodilator response gene: screening and replication in four asthma cohorts. *J. Respir. Crit. Care Med.*, 178, 688–694. doi: 10.1164/rccm.200709-1363OC.
 19. Marson, F. A., Ribeiro, J. D., & Bertuzzo, C. S. (2014) Asthma: Gln27Glu and Arg16Gly polymorphisms of the beta2-adrenergic receptor gene as risk factors. *Asthma Clin. Immunology.*, 10(1), 8. doi: 10.1186/1710-1492-10-8.
 20. Martinez, F. D., Graves, P. E., Baldini, M., Solomon, S., & Erickson, R., (1997) Association between genetic polymorphisms of the beta2-adrenoceptor and response to albuterol in children with and without a history of wheezing. *J Clin. Invest.*, 100, 3184–3188. doi: 10.1172/JCI119874.
 21. Petrovic-Stanojevic, N., Topic, A., Nikolic, A., Stankovic, M., Dopudja-Pantic, V., Milenkovic, B., & Radojkovic, D. (2014) Polymorphisms of beta2-adrenergic receptor gene in serbian asthmatic adults: effects on response to β_2 -agonists. *Mol. Diagn. Ther.*, 18, 639–646. doi: 10.1007/s40291-014-0116-1.
 22. Portelly, M., & Sayers, I. (2012) Genetic basis for personalized medicine in asthma. *Expert. Rev. Respir. Med.*, 16, 223–236. doi: 10.1586/ers.12.9.
 23. Santillan, A. A., Camargo, C. A., Ramires-Rivera, A. A., Delgado-Enciso, I., Rojas-Martinez, A., Cantu-Diaz, F., & Barrera-Saldaña, H. A. (2003) Association between b2-adrenoreceptor polymorphism and asthma diagnosis among Mexican adults. *J. Clin. Immunol.*, 112, 1095–1100.
 24. Woszczek, G., Borowiec, M., & Ptasińska, A. (2005) β_2 -ADBR haplotypes/polymorphisms associate with bronchodilator response and total IgE in grass allergy. *J. Allergy.*, 60, 1412–1417.
 25. Zhong, L., Liu, L., Wang, M., Fu, W. P., Zhao, Z. H., Zhong, L., Sun, C., Fang, L. Z., Liu, L., et al. (2011) Relationship between polymorphisms in the 5' leader cistron, positions 16 and 27 of the adrenergic β_2 receptor gene and asthma in a Han population from southwest China. *J. Respirology*, 16(8), 1221-7. doi: 10.1111/j.1440-1843.2011.02028.x.

Відомості про авторів:

Бондаркова А. М., аспірант каф. внутрішньої медицини післядипломної освіти, медичний інститут, Сумський державний університет, E-mail: BAN241088@mail.ru.

Приступа Л. Н., д-р мед. наук, професор, зав. каф. внутрішньої медицини післядипломної освіти, медичний інститут, Сумський державний університет.

Псарьова В. Г., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішньої медицини післядипломної освіти, медичний інститут, Сумський державний університет.

Сведения об авторах:

Бондаркова А. Н., аспирант каф. внутренней медицины последипломного образования, медицинский институт, Сумский государственный университет, E-mail: BAN241088@mail.ru.

Приступа Л. Н., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. внутренней медицины последипломного образования, медицинский институт, Сумский государственный университет.

Псарёва В. Г., канд. мед. наук, доцент каф. внутренней медицины последипломного образования, медицинский институт, Сумский государственный университет.

Information about authors:

Bondarkova A. M., Postgraduate Student, Internal Medicine Department, Postgraduate Education Medical Institute, Sumy State University, E-mail: BAN241088@mail.ru.

Prystupa L. N., MD, PhD, Dsci., Professor, Head of the Department of Internal Medicine, Postgraduate Education Medical Institute, Sumy State University.

Psareva V. G., PhD, Associate Professor, Department of Internal Medicine, Postgraduate Education Medical Institute, Sumy State University.

Поступила в редакцию 29.02.2016 г.