

М. В. Хайтович

Фармакогенетика бронхіальної астми

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

Ключові слова: ген, поліморфізм, фармакогенетика, бронхіальна астма

Згідно з епідеміологічними даними, бронхіальна астма (БА) залишається надзвичайно актуальною проблемою, причому серед дитячого населення в багатьох країнах світу відмічається прогресивне зростання поширеності БА. Сучасна медицина пропонує нові підходи до ведення пацієнтів з БА, акцентується увага на ступеневій терапевтичній стратегії, що забезпечує досягнення клінічного контролю. Однак, незважаючи на значні успіхи клінічної фармакології, лікування БА залишається складним завданням. Часто пацієнти з тяжкою формою БА потребують тривалої терапії високими дозами глюкокортикостероїдів (ГКС). У 80 % пацієнтів не досягається адекватний рівень лікувального контролю над БА [1,2], а в 10–20 % хворих діагностують тяжкий перебіг захворювання з проявами терапевтичної резистентності [3,4], що є основою інвалідизації. Важливо виявляти цих пацієнтів на ранніх етапах захворювання, тому що відсутність відповіді на терапію часто призводить до невиправдано високих доз інгаляційних ГКС і β_2 -адреноміметиків, і, як наслідок, розвитку побічних ефектів.

Встановлено, що варіабельність відповіді на ряд протиастматичних препаратів залежить від генетичних особливостей організму [5, 6]. Можна припустити, що БА етіологічно не єдина нозологічна форма, проявом чого є широка варіабельність відповіді організму на терапію. Вважається, що генетична детермінованість може бути відповідальною за 60–80 % варіацій відповіді на лікувальні засоби [7], і тому генетичні дослідження є найперспективнішими в розумінні патогенетичних механізмів розвитку терапевтично резистентної БА, а також у пошуку

нових діагностичних тестів з високим ступенем чутливості та специфічності. Тому нині все більшого розвитку набуває персоналізована медицина – модель організації медичної допомоги, що базується на виборі діагностичних, лікувальних та профілактичних засобів з урахуванням генетичних, фізіологічних, біохімічних та інших особливостей пацієнта [8]. Персоналізована медицина дозволяє за допомогою сучасних молекулярно-генетичних технологій індивідуалізувати застосування лікарських засобів та зробити фармакотерапію в пацієнтів максимально ефективною, безпечною та економічною [9].

Вивченню зв'язку генетичного варіанту з клінічним перебігом БА та відповіддю на лікування присвячено багато досліджень [10, 11]. При цьому ідентифікуються гени, особливості взаємодії ген – середовище, вивчаються епігенетичні механізми регуляції [12, 13].

Перші роботи з виявлення генів, пов'язаних зі схильністю до БА, було виконано в рамках так званого «кандидатного» картування [5]. Було ідентифіковано декілька десятків генів, доведено їхню участь у патогенезі БА, формуванні асоційованих з нею фенотипів або впливі на ефективність терапії. Так, доведено, що мінливість низки генів може впливати на функцію легень, схильність до БА і тяжкість перебігу [14]. Встановлено вплив генетичних поліморфізмів на вік початку хвороби, фенотипи БА [10, 15].

Перспективним методом представляється «позиційне картування». Цей метод базується на аналізі зчеплення між генами захворювання, що розташовуються в картованій області хромосом, і поліморфними ДНК-маркерами. Використання різних прийомів повногеномного скринінгу дозволило визначити регіони різних хромосом, які містять гени схильності до БА. Особливу увагу привертають ділянки

17q21.1-q21.2, 13q14.1, 11q12.3-q13.1, 10q11.2, 6p21.2-p12, 6p21.3, 6p21.3, 5q32-q34, 5q31.1-q33.1, 5q31-q34, 5q31, 4q13-q21, 2q22 [5]. Досить велика група кандидатних генів, що визначають схильність до розвитку БА, а також ефективність різних протиастигматичних препаратів, знаходиться в ділянці 5q31-33. Зокрема, у даній ділянці розташовуються гени β_2 -адренорецепторів (ADRB2), генний кластер IL-4, ген рецептора ГКС.

Так, одиночний нуклеотидний поліморфізм специфічного рецептора IL-4 пов'язаний з персистуючим запаленням дихальних шляхів, тяжкими загостреннями БА і підтримкою функціонального пошкодження підслизових мастоцитів, IL-4-залежним шляхом алергічного запалення [16].

Поліморфізм генів металопротеїнази ADAM33, регулятора біосинтезу сфінголіпідів (ORMDL3), гасдерміну В (GSDMB) і IL-4, асоціюється в групі дітей з рецидивуючим свистячим диханням з БА [17], також з ризиком розвитку БА поєднаний поліморфізм rs146456111A/C гена катепсину S [18]. Поліморфізм V4 гена ADAM33 вважається біомаркером ранньої діагностики БА [19].

Зміни в рецепторі IL-6 асоціюються зі зниженням легеневих функцій і більш тяжкими субфенотипами БА [20].

Пов'язаний з розвитком астми генотип G/G екзону 2 (rs41423247) гена глюкокортикоїдного рецептора Vcl1 [21].

У китайській популяції встановлено значимо вищий рівень сироваткового IgE у дітей з atopічною БА з генотипом TT гена CD14 (rs2569190) на відміну від пацієнтів з генотипом CC [22]; у сербській популяції виявлено проєктивну роль алеля 16Ala при поліморфізмі Ala16Val гена MnSOD [23]. Поліморфізм IL-1RA асоціюється з високим ризиком БА, особливо в кавказькій популяції, тоді як не виявлено асоціацій з поліморфізмом IL-1 β -511C/T [24].

Останнім часом вивчають також роль епігенетичних змін і їхній вплив на реакцію на протиастигматичну терапію.

Епігенетичні впливи є результатом некодуючих структурних змін ДНК, таких як метилювання ДНК або структурні зміни хроматину в гістонах, або внаслідок змін експресії мікроРНК. В експериментальних дослідженнях було вивчено роль мікроРНК у регуляції функції Т-хелперів, подальшому алергічному запаленні дихальних шляхів і продукції Т-клітинами IL-13 [25]. Встановлено зміни в конкретних мікроРНК CD4 і CD8 Т-клітинах при БА [26].

Сьогодні для базисної терапії БА широко використовують чотири основні класи лікарських препаратів: β -адреноміметики; ГКС; теофілін і його похідні; інгібітори лейкотрієнового шляху. Принципово можливі два основні шляхи впливу генетичних факторів на ефективність лікування БА – вплив на фармакокінетику та фармакодинаміку лікарських засобів.

Зміни метаболізму лікарського засобу, які пов'язані з алельними варіантами генів, що контролюють його катаболізм, транспорт або екскрецію, вивчали в багатьох дослідженнях. Так, результати фармакокінетичних досліджень 250 здорових дітей різних етнічних груп віком від 1 до 18 років довели, що для підвищення безпеки лікування доцільно перед початком тривалого застосування теофіліну досліджувати поліморфізм гена CYP1A2 і фенотипову активність ізоферменту CYP3A4 [27].

На підставі комплексного обстеження 215 дітей шкільного віку, хворих на БА, встановлено, що клінічні прояви тяжкості бронхообструктивного синдрому не залежать від особливостей ацетиляторного статусу, проте гомозиготність за обома алелями гена глутатіонтрансферази (GSTT1+M1+) асоціюється з більшою тяжкістю нападів, а відсутність Т-алеля у дітей з повільним ацетиляторним фенотипом — з більш частим використанням системних ГКС та дещо кращими результатами дезобструктивної терапії. Генотип GSTT1+M1+ у хворих з прискореними процесами ацетилювання суттєво підвищував ризик недостатньої ефективності дезобструктивної терапії (відношення шансів 12,4; відносний ризик — 6,4, абсолютний ризик — 50 %) [28].

Актуальним є вивчення механізму генетичного контролю транспорту ГКС з клітини і пов'язаних з ним відмінностей в стероїдчутливості. Ген множинної лікарської стійкості (MDR1) кодує транспортний білок Р-глікопротеїн-170 (Pgp-170), який бере участь в ефлюксі ліпофільних сполук, у тому числі ГКС [29]. Встановлено, що у хворих із тяжкою резистентною БА носійство генотипу 3435CC гена MDR1 підвищує ризик розвитку потреби в системних ГКС у дозі, що перевищує середньотерапевтичну (≥ 4 таблеток) [OR = 20,89 (95 % CI 5,10–85,53)], що може призводити до ятрогенних ускладнень. Висока потреба в β_2 -адреноміметиках (понад 8 разів на добу в період загострення) виявлена в хворих із тяжкою резистентною БА з генотипами 3435CC і 3435CT, на відміну від носіїв 3435TT гена MDR1 ($p = 0,040$).

Відомо, що в дітей з низьким астмаконтролем причиною може бути асимптоматичний кислотний рефлюкс. Носії елелів *2, *3, *8, *9 або *10 генотипу CYP2C19 виявляють фенотип низького метаболізму (poor metabolizers – PM), тоді як носії 2 алелів дикого типу – екстенсивного метаболізму (extensive metabolizers – EM). У дітей з низьким метаболізмом через 6 міс лікування лансопразолом відмічається недостатній астма контроль без зв'язку з симптоматикою гастро-езофагеального рефлюксу, що пояснюють пошкодженням відповіді на респіраторну інфекцію у випадку підвищення концентрації в крові інгібіторів протонної помпи [30].

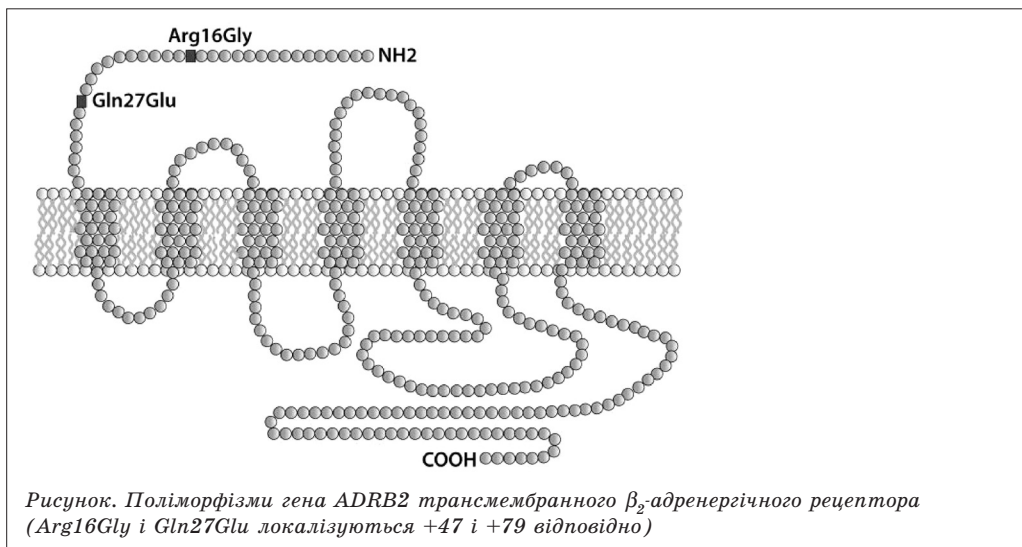
Основна концепція фармакодинамічного підходу полягає в аналізі генетичних відмінностей (зміна здатності клітин-мішеней до зв'язування або до взаємодії з лікарськими препаратами залежно від алельних варіантів генів) у групах хворих, які «відповідають» і «не відповідають» на терапію.

Фармакогеномні дослідження останніх двох десятиліть демонструють, що внаслідок поліморфізму низки генів у пацієнтів з БА змінюється відповідь на бронходилататори. Дані літературних джерел щодо ефективності β_2 -агоністів при лікуванні БА неоднорідні, переважають дослідження щодо гена ADRB2,

який кодує β_2 -адренорецептори. Як відомо, β_2 -адренорецептор – трансмембранний протеїн, який після зв'язування з агоністом активує G-протеїн, який опосередковує сигнал, що приводить у кінцевому рахунку до бронходилатації. Введений β_2 -адреноміметик зв'язується з β_2 -адренорецептором, що призводить до вивільнення β_2 -адренорецепторкінази, активації G-протеїну й аденілатциклази з наступним збільшенням концентрації цАМФ, який стимулює роботу кальцієвого насоса, що перерозподіляє іони кальцію в міоцитах, зі зниженням його концентрації в міофібрилах, а також активує протеїн, що фосфорилує β_2 -адренорецептор і G-протеїн. У результаті відбувається розслаблення бронхів усіх калібрів, підвищується скоротливість дихальних м'язів діафрагми, збільшується мукоциліарний кліренс. За рахунок активації аденілатциклазної системи також інгібується процес вивільнення цитокінів, активації тучних клітин, гальмуючи синтез простагландинів, гістаміну.

У кодуючій частині гена ADRB2 (ген невеликий, локалізований на хромосомі 5q31 [31]) виявлено 9 поліморфізмів, 3 з яких змінюють функціональні особливості рецептора, асоційовані з астматичними фенотипами та ефективністю терапії β_2 -адреноміметиками. Більшість досліджень фокусується на вивченні впливу двох загальних несинонімічних однонуклеотидних поліморфізмів Arg16Gly і Glu27Gln відповідно +46 і +79 на ADRB2 (рисунок). Частота мінорного алеля Gly16 – близько 40 % [32].

Так, проведено генотипування за Arg16Gly і Glu27Gln 190 пацієнтів з БА, які були рандомізовані на 2 групи: у першій групі пацієнти приймали короткодійчі β_2 -агоністи регулярно і за вимогою, у другій – лише за вимогою. Реакція на лікувальний засіб залежала від поліморфізму Arg16Gly β_2 -адренорецепторів: у пацієнтів, гомозиготних за Arg16, виявлено більш виражену бронходилатаційну відповідь, ніж у гомозигот за Gly16. Ефект зберігався й через 16 тижнів, коли всі пацієнти повернулися до прийому короткодійчих β_2 -агоністів лише за вимогою. При



цьому контроль хвороби при регулярному застосуванні сальбутамолу в пацієнтів, гомозиготних за *Arg16*, був нижчим, ніж у гомозигот за *Gly16*. Так, у хворих, гомозиготних за *Arg16*, регулярний прийом сальбутамолу (7,2 інгаляції на день) порівняно з його прийомом за потребою (1,3 інгаляції на день) призводить до зниження ранкового та вечірнього значення пікової об'ємної швидкості видиху. У пацієнтів з алелями *Gly16* і *Gln27*, які отримували сальбутамол регулярно або за потребою, були відсутні суттєві зміни ОФВ1 [33].

Поясненням більшої реакції в пацієнтів з генотипом *Arg/Arg* на одну бронходилататорну дозу сальбутамолу може бути більш висока концентрація β_2 -адренорецепторів у них на початку дослідження. Ці результати призвели до першого генотип-стратифікованого, проспективного плацебо-контрольованого дослідження терапії БА [34]. У дослідженні BARGE (Beta-Adrenergic Response by Genotype) 78 пацієнтів рандомізовані на тих, хто регулярно протягом 16 тижнів приймав сальбутамол або плацебо, після чого відбувалася зворотна зміна лікування протягом ще 16 тижнів. У пацієнтів із генотипом *Arg/Arg* виявлено більш низькі значення пікової об'ємної швидкості видиху під час лікування з регулярним застосуванням сальбутамолу порівняно з плацебо.

Дослідження 269 дітей (у 78 відмічали епізоди свистячого дихання протя-

гом попереднього року) показало, що діти з генотипом *Arg16* у 5,3 разу частіше реагували на введення однієї дози сальбутамолу, ніж діти з генотипом *Gly16*. Не виявлено особливостей реакції на бронходилататор залежно від поліморфізму *Glu27Gln* і бронходилататорів [35].

При лікуванні тяжких загострень БА і застосуванні високих доз короткодіючих β_2 -агоністів відмічена швидка десенситизація рецептора в разі *Arg16*, тому при даному генотипі слід використовувати інші групи бронхолітиків [36].

Останні геномні дослідження виявили нові генетичні локуси, відповідальні за відповідь на β_2 -агоністи [37]. Доведено зв'язок між частотою потрапляння до стаціонару та поліморфізмом *Thr164Ple* гена *ADRB2* [38]. Зі зменшенням експресії гена *ADRB2* і бронходилататорної відповіді асоціюється поліморфізм гена регулятора тривожності *ADCYAP1R1* (rs34548976) [39]. Аналіз асоціацій 844 однонуклеотидних поліморфізмів у 111 генах-кандидатах зразків, отриманих від 209 дітей та їхніх батьків у дослідженні швидкої відповіді на інгаляцію β_2 -агоністів, дозволив ідентифікувати однонуклеотидний поліморфізм гена *Arginase 1* (*ARG1*), носійство якого достовірно асоційоване з відповіддю на бронходилататори ($p = 0,047$) [40]. Це пояснюється зменшенням кількості аргініну-1, який служить субстратом для синтезу оксиду

азоту, що в свою чергу призводить до зменшення розслаблення гладенької мускулатури бронхів [41].

З урахуванням того, що механізм дії β_2 -агоністів є складним і багатофакторним, імовірно, варіабельність відповіді на препарат може визначатись поліморфізмом інших генів. Вивчення міжгенних взаємодій представляється перспективним з позиції визначення фармакогенетичних ефектів.

Залежно від терапевтичного ефекту ГКС пацієнтів з БА поділяють на глюкокортикоїд-резистентних і глюкокортикоїд-залежних. Одним з молекулярних механізмів розвитку стероїдрезистентності є дисбаланс ізоформ глюкокортикоїдного рецептора, який може визначати чутливість тканин-мішеней до ГКС. Як відомо, ГКС, зв'язавшись з цитоплазматичним глюкокортикоїдним рецептором, проникають в ядро й взаємодіють з іншими транскрипційними факторами, регулюючи експресію генів-активаторів [5]. Це призводить до пригнічення цитокінових та лейкоцитрієнових рецепторів, синтезу простагландинів, гіалуронідази, утворення макрофагами цитокінів, що забезпечує протизапальний ефект. Механізм впливу ГКС у разі БА складний і залежить не лише від гена глюкокортикоїдного рецептора, але й інших генів, що кодують Т-клітинні цитокіни (ген ІЛ-4, генний кластер ІЛ 3, 4, 5, 9 тощо).

Перші фармакогенетичні дослідження відповіді на ГКС були присвячені аналізу гена глюкокортикоїдного рецептора (NR3C1), який розташований у хромосомному регіоні 5q31. Найзначущим вважається поліморфізм Val641Asp, асоційований зі зв'язуючою здатністю [42]. Поліморфізм Ile559Asn в екзоні 5 гена NR3C1 навіть при гетерозиготності асоційований з терапевтичною резистентністю, а поліморфізми Val729Ile і Ile747Met ексона 9 поєднуються зі зниженням афінності та транскрипційної активності рецептора [42]. Також виявлено зв'язок порушення чутливості до ГКС з мутаціями гена NR3C1 в екзоні 2 Asn363Ser і Arg23Lys.

Краща реакція на ГКС виявлялася в носіїв поліморфізму rs41423247 гена глюкокортикоїдного рецептора [43].

У ряді робіт продемонстровано зв'язок глюкокортикоїд-резистентності з мутаціями в промоторній ділянці гена ІЛ 4 (заміна С на Т у положенні 590), у промоторній ділянці гена фактора некрозу пухлини (TNF α) (заміна А на G в положенні 308); з точковою мутацією Ala576Arg у гені β -імуноглобулінового рецептора тучних клітин (FCER1b). Також отримано дані щодо ефективної дії ГКС у пацієнтів з високим рівнем оксиду азоту (ген індукбельної синтази оксиду азоту, картований у ділянці 12q24.2-q24.3). Показано, що чутливість до ГКС може визначатися специфічністю гаплотипу інтрону В гена рецептора до глюкагону (GCCR) [44].

У різних популяціях виявлено відмінності ролі поліморфізму гена глюкокортикоїд-індукованої транскрипції 1 (GLCCI1). У популяції північної Європи варіації генотипу GLCCI1 rs37972 не впливали на ефект інгаляційних ГКС [45], тоді як інші дослідники встановили, що в разі тривалого застосування інгаляційних ГКС у японців, хворих на БА, GLCCI1 поліморфізм є фактором ризику зниження легневих функцій [46].

Також встановлено асоціацію між поліморфізмом гена CRHR1, що кодує рецептор кортикотропін-релізінг-гормона, і відповіддю на інгаляційні ГКС. Заміна G на T в інtronі 2 гена CRHR1 асоційована з більшою чутливістю до інгаляційних ГКС і збільшенням ОФВ1 у 1,5 разу у відповідь на їхнє застосування [6]. Уважається, що CRHR1 залучений до регуляції ендогенного рівня ГКС і тому може впливати на відповідь на кортикостероїди, які вводяться екзогенно. Алель rs242941* А гена CRHR1 асоційований з необхідністю призначення високих доз інгаляційних ГКС для ефективного контролю БА [47].

Ген TBX21, що кодує транскрипційний регулятор T-bet, також може вносити вклад в ефективність інгаляційних ГКС. Встановлено, що наявність генотипу His33Gln служить предиктором зменшення бронхорелаксації на фоні терапії інгаляційними ГКС у дітей (наявність алеля G супроводжувалася найкращою відповіддю), проте поширеність даного поліморфізму в

популяції європейців досить низька (MAF ~ 0,04), і тому дослідження було виконано на маленькій популяції хворих (n = 5) [6]. В іншому, більш великому дослідженні, ці дані підтвердились, і було продемонстровано, що поліморфізм His33Gln достовірно асоційований з більш високим контролем хвороби на тлі терапії інгалаційними ГКС. Пізніше ідентифікували ген рецептора нейрокініна 2 (NK2R), поліморфізм Gly231Glu якого асоційований з кращим досягненням контролю в разі терапії інгалаційними ГКС [48]. Механізм даної асоціації, ймовірно, полягає в модуляції активності нейрокініна А, який індуктує бронхоконстрикцію та запалення.

Визначено 3 одонуклеотидних поліморфізми гена стресіндукованого фосфопротейну 1 (STIP1) (адаптер, який регулює функцію HSP70 і бере участь у формуванні гетерокомплексу ГКР): rs4980524 (інтрон 1), rs6591838 (інтрон 1) і rs2236647 (інтрон 5), які пов'язані зі ступенем збільшення ОФВ1 на фоні терапії флунізолідом протягом 4 і 8 тижнів (n = 382). Так, у носіїв поліморфізму rs4980524 з генотипами AA, AC і CC було зареєстровано збільшення ОФВ1 через 4 тижні терапії на $5,10 \pm 17,16\%$, $5,40 \pm 19,00\%$ і $11,03 \pm 24,03\%$ відповідно (p = 0,044) [49].

Встановлено зв'язок ефективності інгалаційних ГКС з мінливістю також гена FCER2. Так, заміна А на G в інтроні 9 пов'язана з підвищеним ризиком загострень БА у дітей, яким призначали інгалаційні ГКС [50]. Дані були отримані в дослідженні, що включало 311 пацієнтів з БА. Ризик розвитку тяжких загострень у гомозигот CC за цим варіантом склав 3,62 (95% ДІ 2,02–6,49) порівняно з іншими генотипами. Носійство аеля С асоційоване з підвищеним вмістом IgE. Пізніше ці результати були підтверджені в 2 інших більш великих дослідженнях, до яких увійшли 386 і 939 пацієнтів. Було встановлено, що С-алель асоційована з такими значущими клінічними параметрами, як потреба в медичній допомозі/госпіталізації (OR 1,91; 95% ДІ 1,08–3,40) і відсутність контролю (OR 2,64; 95% ДІ 1,00–6,98) у популяції

пацієнтів, які регулярно отримують інгалаційні ГКС [51].

Ідентифікований CRISPLD2 – ген кандидат, відповідальний за регуляцію антизапального ефекту ГКС на транскрипт гладеньком'язових клітин дихальних шляхів. Експресія CRISPLD2 супроводжується індукцією прозапального цитокіну IL1 β , у подальшому підвищується IL1 β індуктована експресія IL6 і IL8 [52].

У пацієнтів з терапевтично резистентною та чутливою БА було проведено аналіз рівня експресії 11812 генів у мононуклеарах периферичної крові. Модель дослідження побудована на оцінці предикторної здатності профілів генної експресії щодо чутливості до інгалаційних ГКС. За результатами аналізу для 15 генів точність передбачення склала 84%. Успіх цього дослідження продемонстрував можливість і перспективи генетичного підходу до класифікації пацієнтів за чутливістю до інгалаційних ГКС, фенотипів перебігу хвороби та розробки персоналізованих підходів до терапії [53].

Існують три основні ферменти, що беруть участь у синтезі лейкотрієнів: 5-оксиліпогеназа, LTC4-синтетаза, що відповідає за продукцію цистеніл-лейкотрієну C4, і LTA4-гідролаза, що бере участь у синтезі цистеїніл-лейкотрієну B4. 5-ліпооксигеназа (ALOX5) бере участь в утворенні всіх типів цистеїніл-лейкотрієнів. Встановлено, що при інгібуванні даного ферменту лікарськими препаратами відбувається поліпшення низки показників у хворих на БА. У промоторній області гена ALOX-5 містяться консенсусні сайти зв'язування для декількох транскрипційних факторів – Sp1, Sp3, Erg-1 та ін. Особливе значення мало виявлення G + C послідовності щодо стартового сайту трансляції. У регіонах Sp1, Erg-1 виявлені вставки однієї або делеції однієї або двох GGGCGG-послідовностей. У нормі до консенсусних сайтів зв'язування здатні приєднуватися Sp1, Erg-1 в області промотора. При наявності мутацій відбувається зміна цієї здатності, що в кінцевому підсумку позначається на продукції ALOX-5. Доведено, що в пацієнтів, які мають мутації в цьому гені

(делеції в області консенсусних сайтів зв'язування Sp1, Erg-1 – M-алель), терапія інгібіторами лейкотрієнового шляху практично неефективна і, отже, нецільна [54].

Натепер ще не достатньо проведених рандомізованих контрольованих досліджень [55], але передбачається, що на основі фармакогенетики будуть визначені генетичні профілі для персоналізованих адаптованих підходів і це дозволить максимізувати терапевтичний ефект для окремих пацієнтів, мінімізуючи ризик побічних проявів [56].

Отже, результати фармакогенетичних досліджень з фармакокінетики та фармакодинаміки протиастматичних лікарських засобів показують широку варіабельність відповіді на них.

Персоналізована медицина – нова галузь сучасної медицини, яка передбачає розробку та застосування методів лікування, «скроєних» спеціально під конкретного пацієнта. Ідея необхіднос-

ті індивідуального підходу до кожного пацієнта існувала ще на початку виникнення медицини. Висока ефективність сучасних технологій дозволяє проводити широкомасштабні генетичні дослідження та визначати роль генів кандидатів та епігенетичних факторів. Розуміння функціональної біології генетичних варіантів може допомогти визначити біомаркери фенотипів і нові медикаментозні підходи. Зокрема, потребує подальшої розробки проблема генетично зумовленої резистентності до терапії ГКС у пацієнтів з тяжкою БА.

Нові технології дозволяють уточнити причини несприятливих побічних реакцій на генетичному рівні, запобігати, знижувати витрати на лікування та суттєво підвищувати безпеку. Це формує основу для персоналізованого лікування БА і призведе до поліпшення показників здоров'я, більш економічно ефективної допомоги.

1. Чучалин А. Г. Мониторирование и лечение тяжелой бронхиальной астмы у взрослых: результаты национального многоцентрового исследования НАБАТ / А. Г. Чучалин, Л. М. Огородова, Ф. И. Петровский // Тер. архив. – 2005. – Т. 77, № 3. – С. 36–42.
2. Лещенко И. В. Возможности контроля БА на современном уровне. Актуальные проблемы / И. В. Лещенко, М. Б. Лежнина // Consilium medicum. – 2009. – Экстравыпуск. – С. 2–5.
3. Петровский В. Ф. Выбор фармакотерапии тяжелой БА / В. Ф. Петровский, Л. М. Огородова // Пульмонология. – 2008. – №3. – С. 84–89.
4. IL-4 receptor polymorphisms predict reduction in asthma exacerbations during response to an anti-IL-4 receptor antagonist / R. E. Slager, B. A. Otulana, G. A. Hawkins [et al.]. // J Allergy Clin Immunol. – 2012. – № 130. – P. 516–522.
5. Генетические основы бронхиальной астмы / А. Ю. Асанов, Л. С. Намазова, В. Г. Пинелис [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2008. – В. 5, №4. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://cyberleninka.ru>.
6. Corticosteroid pharmacogenetics: association of sequence variants in CRHR1 with improved lung function in asthmatics treated with inhaled corticosteroids / K. G. Tantisira, S. Lake, E. S. Silverman [et al.] // Hum. Mol. Genet. – 2004. – № 13. – P. 1353–1359.
7. Пузырев В. П. Генетика бронхолегочных заболеваний / В. П. Пузырев, Л. М. Огородова. – Москва : Атмосфера, 2010. – 160 с.
8. Personalized Medicine Coalition. Retrieved 26 April 2014. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.personalizedmedicinecoalition.org/Resources/Personalized_Medicine_101.
9. Кукес В. Г. Персонализованный медицина в клинической фармакологии / В. Г. Кукес // Биомедицина. – 2010. – Т. 3, № 1. – С. 22–24.
10. A large-scale, consortium-based genomewide association study of asthma / M. F. Moffatt, I. G. Gut, F. Demenais [et al.] // N Engl J. Med. – 2010. – № 363. – P. 1211–1221.
11. Meta-analysis of genome-wide association studies of asthma in ethnically diverse / D. G. Torgerson, E. J. Ampleford, G. Y. Chiu [et al.] // North American populations // Nat Genet. – 2011. – № 43. – P. 887–892.
12. Kim T. H. Respiratory reviews in asthma 2013 / T. H. Kim // Tuberc Respir Dis (Seoul). – 2014. – V. 76, № 3. – P. 105–113.
13. Asthma genetics and personalised medicine / D. A. Meyers, E. R. Bleeker, J. W. Holloway, S. T. Holgate // Lancet Respir Med. – 2014. – V. 2, № 5. – P. 405–415.
14. Importance of hedgehog interacting protein and other lung function genes in asthma / X. Li, T. D. Howard, W. C. Moore [et al.] // J. Allergy Clin Immunol. – 2011. – № 127. – P. 1457–1465.
15. Genome-wide association study of the age of onset of childhood asthma / E. Forno, J. Lasky-Su, B. Himes [et al.] // J. Allergy Clin Immunol. – 2012. – № 130. – P. 83–90.

16. IL4R alpha mutations are associated with asthma exacerbations and mast cell/IgE expression / S. E. Wenzel, S. Balzar, E. Ampleford [et al.] // *Am J. Respir Crit Care Med.* – 2007. – № 175. – P. 570–576.
17. An ADAM33 polymorphism associates with progression of preschool wheeze into childhood asthma: a prospective case-control study with replication in a birth cohort study / E. M. Klaassen, J. Penders, Q. Jöbsis [et al.]. // *PLoS One.* – 2015. – V. 10, № 3. – P. e0119349.
18. Single nucleotide polymorphisms of cathepsin S and the risks of asthma attack induced by acaroid mites / C. Li, Q. Chen, Y. Jiang, Z. Liu *Int // J Clin Exp Med.* – 2015. – V. 8, №1. – P. 1178–1187.
19. Association between V4 polymorphism in the ADAM33 gene and asthma risk: a meta-analysis / W. Zheng, L. Wang, X. Su, X.F. Hu // *Genet Mol Res.* – 2015. – V. 14, № 1. – P. 989–99.
20. The IL6R variation Asp(358)Ala is a potential modifier of lung function in subjects with asthma / G. A. Hawkins, M. B. Robinson, A. T. Hastie [et al.] // *J. Allergy Clin Immunol.* – 2012. – № 130. – P. 510–515.
21. BCL1 polymorphism of glucocorticoids receptor gene and bronchial asthma / Kmyta, Orlovskyy, Prystupa, Prystupa // *Georgian Med News.* – 2015. – № 240. – P. 51–55.
22. Association of CD14 C159T polymorphism with atopic asthma susceptibility in children from South-eastern China: a case-control study / Y. N. Zhang, Y. J. Li, H. Li [et al.] // *Genet Mol Res.* – 2015. – V. 14, № 2. – P. 4311–4317.
23. Gene polymorphisms of tumor necrosis factor alpha and antioxidant enzymes in bronchial asthma / M. Despotovic, T. J. Stojmenov, I. Stankovic [et al.] // *Adv Clin Exp Med.* – 2015. – V. 24, № 2. – P. 251–256.
24. Association between polymorphism of interleukin-1 beta and interleukin-1 receptor antagonist gene and asthma risk: a meta-analysis / Y. He, S. Peng, W. Xiong [et al.] // *Scientific World Journal.* – 2015. – № 2015. – P. 685–684.
25. Inhibition of house dust mite-induced allergic airways disease by antagonism of microRNA-145 is comparable to glucocorticoid treatment / A. Collison, J. Mattes, M. Plank [et al.] // *J. Allergy Clin Immunol.* – 2011. – № 128. – P. 160–167.
26. Transcriptome analysis shows activation of circulating CD8+T cells in patients with severe asthma / E. Tsitsiou, A. E. Williams, S. A. Moschos [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2012. – № 129. – P. 95–103.
27. Генетические предикторы эффективности и безопасности теофиллина при лечении бронхиальной астмы у детей / Б. И. Кантемирова, А. К. Стародубцев, Д. А. Сычѳв, В. И. Григанов // *Казанский медицинский журнал.* – 2012. – № 5. – P. 768–772.
28. Микалюк Л. В. Фармакогенетичні аспекти дезобструктивної терапії нападів бронхіальної астми в школярів / Л. В. Микалюк // *Здоровье ребенка.* – 2013. – Т. 45, № 2. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/35818>.
29. Farrell R. O. Glucocorticoid resistance in inflammatory bowel disease / R. O. Farrell, D. Kelleher // *J. of Endocrinology.* – 2003. – № 178. – P. 339–346.
30. Lansoprazole is Associated with Worsening Asthma Control in Children with the CYP2C19 Poor Metabolizer Phenotype / J. E.Lang, J. T. Holbrook, E. B. Mougey [et al.] // *Ann Am Thorac Soc.* – 2015. Apr 6. [Epub ahead of print]. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25844821>
31. Polymorphisms in the ADRB2 gene and Graves disease: a case-control study and a meta-analysis of available evidence / X. Chu, Y. Dong, M. Shen [et al.] // *BMC Med Genet.* – 2009. – № 10. – P. 26.
32. Sequence, haplotype, and association analysis of ADRbeta2 in a multiethnic asthma case-control study / G. A. Hawkins, K. Tantisira, D. A. Meyers [et al.] // *Am J. Respir Crit Care Med.* – 2006. – V. 174, № 10. – P. 1101–1109.
33. The effect of polymorphisms on the beta2adrenergic receptor on the response to regular use of salbuterol in asthma / E. Israel, J. M. Drazen, S. B. Liggett [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2000. – № 162. – P. 75–80.
34. Use of regularly scheduled albuterol treatment in asthma: genotypestratified, randomised, placebo-controlled cross-over trial / E. Israel, V. M. Chinchilli, J. G. Ford [et al.] // *Lancet.* – 2004. – № 364. – P. 1505–1512.
35. 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 [et al.] // *J. Clin Invest.* – 1997. – № 100. – P. 3184–3188.
36. Metzger N. L. Confirmed beta-16Arg/Arg polymorphism in a patient with uncontrolled asthma / N. L. Metzger, D. R. Kockler, L. A. Gravatt // *Ann. Pharmacother.* – 2008. – V. 42, № 6. – P. 874–881.
37. Ortega V. E. Pharmacogenetics of beta2 adrenergic receptor agonists in asthma management / V. E. Ortega // *Clin Genet.* – 2014. – V. 86, № 1. – P. 12–20.
38. Lima J. J. Do genetic polymorphisms alter patient response to inhaled bronchodilators? / J. J. Lima // *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* – 2014. – V. 10, № 9. – P. 1231–1240.
39. Stress and Bronchodilator Response in Children with Asthma / J. M. Brehm, S. K. Ramratnam, S. M. Tse [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2015 Apr 28. [Epub ahead of print]. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25918834>.

40. ARG1 is a novel bronchodilator response gene: screening and replication in four asthma cohorts / A. A. Litonjua, J. Lasky-Su, K. Schneiter [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2008. – V. 178, № 7. – P. 688–694.
41. Arginase inhibition protects against allergen-induced airway obstruction, hyperresponsiveness, and inflammation / H. Maarsingh, A. B. Zuidhof, I. S. Bos [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2008. – V. 178, № 6. – P. 565–573.
42. *Sayers I.* Pharmacogenetic approaches in the treatment of asthma / I. Sayers, I. P. Hall Curr // *Allergy Asthma Rep.* – 2005. – V. 5, № 2. – P. 101–108.
43. GLCC1 and Glucocorticoid Receptor Genetic Diversity and Response to Glucocorticoid-Based Treatment of Graft-versus-Host Disease / A. O'Meara, W. Boukouaci, M. Robin [et al.] // *Biol Blood Marrow Transplant.* – 2015. – Apr 3. [Epub ahead of print]. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25843653>.
44. Жданова М. В. Изучение BCL1 полиморфизма гена глюкокортикоидного рецептора у детей с бронхиальной астмой / М. В. Жданова // *Педиатрическая фармакология.* – 2006. – Т. 3, № 2. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://cyberleninka.ru>.
45. Pharmacogenetic analysis of GLCC1 in three north European pediatric asthma populations with a reported use of inhaled corticosteroids / S. J. Vijverberg, R. Tavendale, M. Leusink [et al.] // *Pharmacogenomics.* – 2014. – V. 15, № 6. – P. 799–806.
46. Izuhara Y. GLCC1 variant accelerates pulmonary function decline in patients with asthma receiving inhaled corticosteroids / Y. Izuhara, H. Matsumoto, Y. Kanemitsu // *Allergy.* – 2014. – V. 69, № 5. – P. 668–673.
47. Мурзина Р. Р. Клинико-генетическая значимость полиморфных вариантов генов, ответственных за метаболизм глюкокортикоидов и β_2 -агонистов у детей с бронхиальной астмой : автореф. дисс. на соискание ученой степени канд. мед. наук / Мурзина Р. Р. – Москва, 2014. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.dslib.net>.
48. Pharmacogenetic study of the effects of NK2R G231E G>A and TBX21 H33Q C>G polymorphisms on asthma control with inhaled corticosteroid treatment / Y. M. Ye, H. Y. Lee, S. H. Kim [et al.] // *J. Clin. Pharm. Ther.* – 2009. – V. 34, № 6. – P. 693–701.
49. The glucocorticoid receptor heterocomplex gene STIP1 is associated with improved lung function in asthmatic subjects treated with inhaled corticosteroids / G. A. Hawkins, R. Lazarus, R. S. Smith [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2009. – V. 123, № 6. – P. 1376–1383.
50. FCER2: a pharmacogenetic basis for severe exacerbations in children with asthma / K. G. Tantisira, E. S. Silverman, T. J. Mariani [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2007. – V. 120, № 6. – P. 1285–1291.
51. FCER2 T2206C variant associated with chronic symptoms and exacerbations in steroid-treated asthmatic children / E. S. Koster, A. H. Maitland-van der Zee, R. Tavendale [et al.] // *Allergy.* – 2011. – V. 66, № 12. – P. 1546–1552.
52. RNA-Seq transcriptome profiling identifies CRISPLD2 as a glucocorticoid responsive gene that modulates cytokine function in airway smooth muscle cells / B. E. Himes, X. Jiang, P. Wagner [et al.] // *PLoS One.* – 2014. – V. 9, № 6. – P. e99625.
53. Profiling of genes expressed in peripheral blood mononuclear cells predicts glucocorticoid sensitivity in asthma patients / H. Hakonarson, U. S. Bjornsdottir, E. Halapi [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2005. – V. 102. – P. 14789–14794.
54. Influence of leukotriene pathway polymorphisms on response to montelukast in asthma / J. J. Lima, S. Zhang, A. Grant [et al.] // *Am J. Respir Crit Care Med.* – 2006. – V. 173. – P. 379–385.
55. Pijnenburg M. W. Personalized medicine in children with asthma / M. W. Pijnenburg, S. Szeffler // *Paediatr Respir Rev.* – 2015. – V. 16, №2. – P. 101–107.
56. Ortega V. E. Asthma pharmacogenetics and the development of genetic profiles for personalized medicine / V. E. Ortega, D. A. Meyers, E. R. Bleeker // *Pharmacogenomics Pers Med.* – 2015. – № 8. – P. 9–22.

М. В. Хайтович

Фармакогенетика бронхіальної астми

Як відомо, у 10–20 % хворих на бронхіальну астму (БА) відмічається тяжкий перебіг захворювання з проявами терапевтичної резистентності, а варіабельність відповіді на низку протиастиматичних препаратів залежить від генетичних особливостей організму. У половини пацієнтів виявляється СА і АА генотипи поліморфізму А734С гена СYP1A2, що супроводжується повільним метаболізмом теофіліну й зумовлює небезпеку виникнення побічних реакцій. У хворих з тяжкою резистентною БА поліморфізм 3435СС гена множинної лікарської стійкості (MDR1) підвищує ризик потреби у високих дозах (≥ 4 таблеток на добу) системних глюкокортикоидів. У хворих з тяжкою резистентною БА з генотипами 3435СС і 3435СТ у період загострення виявлена потреба у високих дозах β_2 -адреноміметиків (понад 8 разів на 1 добу).

Реакція на β_2 -адреноміметики суттєво залежить від поліморфізму Arg16Gly гена β_2 -адрено-рецепторів: у пацієнтів, гомозиготних за Arg16, відмічається більш виражена бронходилатаційна відповідь на салбутамол, але нижчий контроль хвороби при його регулярному застосуванні.

Поліморфізм гена Arginase 1 (ARG1) також достовірно асоційований з відповіддю на бронходилататори.

Поліморфізм Ile559Asn в екзоні 5 гена глюкокортикоїдного рецептора (NR3C1) навіть за гетерозиготності асоційований з терапевтичною резистентністю при застосуванні інгаляційних глюкокортикостероїдів (ГКС), також виявлено зв'язок між порушенням чутливості до інгаляційних ГКС та поліморфізмами Asn363Ser і Arg23Lys в екзоні 2 гена NR3C1.

Заміна А на G в інтроні 9 гена β -імунглобулінового рецептора тучних клітин (FCER2) пов'язана з ризиком загострення БА на фоні терапії інгаляційними ГКС.

Доведено, що в пацієнтів з мутаціями (делеції в області консенсусних сайтів зв'язування Sp1, Erg-1, - M-алель) у гені 5-ліпооксигенази (ALOX-5) терапія інгібіторами лейкотрієнового шляху практично неефективна. Вивчається також роль епігенетичних змін (зокрема, експресії мікроРНК) у реакції на протиастматичну терапію.

Отже, з алельними варіантами генів можуть бути пов'язані зміни метаболізму, транспорту та екскреції ЛЗ, а також зміни здатності клітин-мішеней до зв'язування або до взаємодії з ЛЗ. Вказані фармакогенетичні аспекти необхідно враховувати при фармакотерапії БА.

Ключові слова: ген, поліморфізм, фармакогенетика, бронхіальна астма

Н. В. Хайтович

Фармакогенетика бронхіальної астми

Как известно, у 10–20 % больных бронхиальной астмой (БА) отмечается тяжелое течение заболевания с проявлениями терапевтической резистентности, а вариабельность ответа на ряд противоастматических препаратов зависит от генетических особенностей организма. У половины пациентов выявляются генотипы CA и AA полиморфизмы A734C гена CYP1A2, что сопровождается медленным метаболизмом теофиллина и обуславливает опасность возникновения побочных реакций. У больных с тяжелой резистентной БА полиморфизм 3435CC гена множественной лекарственной устойчивости (MDR1) повышает риск потребности в высоких дозах (≥ 4 таблеток в 1 сутки) системных ГКС. У больных с тяжелой резистентной БА с генотипами 3435CC и 3435CT в период обострения обнаружена потребность в высоких дозах β_2 -адреномиметиков (более 8 раз в 1 сутки).

Реакция на β_2 -адреномиметики существенно зависит от полиморфизма Arg16Gly гена β_2 -адренорецепторов: у пациентов, гомозиготных по Arg16, отмечается более выраженный бронходилатационный ответ на сальбутамол, но ниже контроль болезни при его регулярном применении. Полиморфизм гена Arginase 1 (ARG1) также достоверно ассоциирован с ответом на бронходилататоры.

Полиморфизм Ile559Asn в экзоне 5 гена глюкокортикоидного рецептора (NR3C1) даже при гетерозиготности ассоциирован с терапевтической резистентностью при применении ингаляционных ГКС (ГКС), также выявлена связь между нарушением чувствительности к ингаляционным ГКС и полиморфизмами Asn363Ser и Arg23Lys в экзоне 2 гена NR3C1.

Замена А на G в интроне 9 гена β -иммуноглобулинового рецептора тучных клеток (FCER2) связана с риском обострения БА на фоне терапии ингаляционными ГКС.

Доказано, что у пациентов с мутациями (делеции в области консенсусных сайтов связывания Sp1, Erg-1, - M-аллель) в гене 5-липооксигеназы (ALOX-5), терапия ингибиторами лейкотриєнового пути практически неэффективна. Изучается также роль эпигенетических изменений (в частности экспрессии микроРНК) в реакции на противоастматическую терапию.

Итак, с аллельными вариантами генів можуть бути пов'язані зміни метаболізму, транспорту та екскреції лікарських засобів (ЛЗ), а також зміни здатності клітин-мішеней до зв'язування або до взаємодії з ЛЗ. Вказані фармакогенетичні аспекти необхідно враховувати при фармакотерапії БА.

Ключевые слова: ген, полиморфизм, фармакогенетика, бронхиальная астма

М. Khaitovych

Pharmacogenetics of bronchial asthma

It is commonly known that 10–20 % patients with bronchial asthma (BA) have severe disease progression with therapeutic resistance manifestation as well as variability in responsiveness to variable antiasthmatic drugs depends on genetic traits. Genotypes CA and AA of A734C polymorphism of CYP1A2 gene occurs mainly in a half of patients with BA that associated with poor metabolism of theophylline and provides development of adverse reactions. Polymorphism 3435CC of the multidrug resistance gene MDR1 enhances a risk of necessity systemic glucocorticoids' high dosage (≥ 4 tab. 1 daily) in patients with severe resistance asthma. Genotypes 3435CC and 3435CT have also been identified to have a necessity of β_2 -adrenomimetics' high dosage (above 8 times a 1 day) in patients with severe resistance asthma during acute period.

β_2 -adrenomimetics' response depends significantly on polymorphism Arg16Gly of β_2 -adrenergic receptor gene: Arg16 homozygotes patients have a greater acute response to salbutamol bronchodilation, but they have a less disease control during its regular administration. Genetic polymorphism of Arginase 1

(ARG1) gene is also definitely associated with bronchodilation response.

Polymorphism Ile559Asn of 5 exon of glucocorticoid receptor (NR3C1) gene even in heterozygotes is associated with therapeutic resistance during inhaled glucocorticoids administration; a correlation between susceptibility impairment and polymorphisms Asn363Ser and Arg23Lys of 2 exon of NR3C2 gene was also determined.

Gene substitution A to G of 9 intron of mast cells -immunoglobulin receptor (FCER2) gene is associated with developing a risk of BA exacerbation if to follow treatment with inhaled glucocorticoids.

It has been proved that patients with gene mutations of 5-lipoxygenase ALOX-5 (deletions in consensus sites binding area - Sp1, Erg-1, - M-allele) have practically noneffective drug therapy with inhibitors of leukotriene pathway. Moreover, a role of epigenetic alterations (including microRNA expression) in antiasthmatic therapy reactions has also been elucidated.

Some changes in the metabolism, transport and excretion of drugs are also related to allele gene types as well as the abilities of target-cells to alter regarding binding or medical interaction. As already described, pharmacogenetic aspects should be taken into account in case of BA pharmacotherapy.

Key words: gene, polymorphism, pharmacogenetics, bronchial asthma

Надійшла: 16.04.2015 р.

Контактна особа: Хайтович Микола Валентинович, доктор медичних наук, професор, кафедра клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, буд. 13, бульв. Т. Шевченка, м. Київ, 01601. Тел.: +38 0 44 234 85 59. Електронна пошта: nik3061@gmail.com