

А.К.Куренкеева, Т.М.Сооронбаев, О.А.Пак, Б.Р.Учкempiрова, Н.А.Тарадина, С.Б.Шабыеева, А.Н.Бакирова,
А.К.Мырзаахматова, М.М.Миррахимов, А.А.Алдашев

Гиперреактивность бронхов и ее связь с полиморфизмом гена β_2 -адренорецепторов у больных бронхиальной астмой кыргызской национальности

Национальный центр кардиологии и терапии им. акад. Мирсаида Миррахимова, Бишкек, Кыргызская Республика

A.K.Kurenkeeva, T.M.Sooronbaev, O.A.Pak, B.R.Uchkempirova, N.A.Taradina, S.B.Shabykeeva, A.N.Bakirova,
A.K.Myrzaakhmatova, M.M.Mirrakhimov, A.A.Aldashev

Bronchial hyperreactivity and its relationship with β_2 -adreno-receptor genes polymorphism in Kyrgyz asthma patients

Summary

We studied the relationship of Arg16Gly and Gln27Glu β_2 -adrenoreceptor genes polymorphism with airway hyperreactivity, reversibility of bronchial obstruction and severity of asthma in Kyrgyz patients. No correlation was found between asthma severity, airways hyperreactivity and Arg16Gly and Gln27Glu β_2 -adrenoreceptor genes polymorphism. Association was revealed between Arg16Gly β_2 -adrenoreceptor gene polymorphism and bronchodilating response to a β_2 -agonist (salbutamol). The patients with Arg16Arg genotype had a greater increase in FEV₁ ($17 \pm 10.5\%$) compared to those with Gly16Gly genotype who had the FEV₁ growth of $11.8 \pm 1.9\%$ only ($p < 0.05$). There were no reliable difference in other genotypes.

Резюме

У больных бронхиальной астмой (БА) кыргызской национальности исследовали взаимосвязь гиперреактивности бронхов, обратимости бронхиальной обструкции и тяжести течения болезни с полиморфизмом гена β_2 -адренорецепторов по 16 и 27 позициям.

По полученным результатам не было выявлено взаимосвязи полиморфизма гена β_2 -адренорецепторов с гиперреактивностью бронхов и тяжестью течения заболевания, но обнаружена ассоциация между Gly16Gly полиморфизмом гена β_2 -адренорецептора и способностью бронхиального дерева к бронходилатации под воздействием β_2 -агонистов. Так, больные БА кыргызской национальности, имеющие генотип Arg16Arg, на бронходилатацию β_2 -агонистом (сальбутамол) отвечают достоверно большим приростом ОФВ₁ — до $17 \pm 10,5\%$, чем лица, имеющие генотип Gly16Gly, где прирост ОФВ₁ составил лишь $11,8 \pm 1,9\%$ ($p < 0,05$). По генотипам β_2 -адренорецептора в 27-й позиции достоверных различий не выявлено.

В настоящее время общепринято, что основным и обязательным звеном патогенеза бронхиальной астмы (БА) является повышенная реактивность бронхального дерева [1]. Гиперреактивность бронхов лежит в основе нестабильности дыхательных путей и является универсальным критерием, характеризующим тяжесть астматического процесса [2]. Существует ряд теорий и гипотез, объясняющих механизмы бронхиальной гиперреактивности (БГР). На сегодняшний день представлены достаточно убедительные доказательства уменьшения количества и функциональной активности β_2 -адренорецепторов при БА, что рассматривают как возможную причину гиперреактивности бронхов [3].

Последние десятилетия ознаменовались открытием генетических основ многих легочных заболеваний [4, 5], в том числе определяющих предрасположенность к БА [6]. Имеется ряд сообщений о роли в развитии астмы мутации кодирующего гена β_2 -адренергического рецептора [7–9]. Известны 9 типов полиморфизма, 4 из которых являются результатом замены аминокислот: аргинина в 16 позиции на глицин (Arg16Gly); глутамина в 27-й позиции на

глутаминовую кислоту (Gln27Glu); валина в 34-й позиции на метионин (Val34Met) и треонина в 164-й позиции на изолейцин (Thr164Ile) [7]. Хотя различий в распространенности этих изменений среди здоровых людей и больных БА не было выявлено, Arg16Gly чаще обнаруживается у пациентов с гормонально зависимой БА и у больных, нуждающихся в иммунотерапии [8]. Также Arg16Gly ассоциирован с ночной астмой [9], ответом на сальбутамол [10], тяжестью течения заболевания [11] и легочной функцией [12]. Более того, у гомозиготных по Gly16 пациентов уменьшение эффективности бронходилатации после длительной терапии β_2 -агонистами значительно более выражено, чем у больных, гомозиготных по Arg16 [13]. Имеются сообщения о связи Gln27Glu полиморфизма с тяжестью БА [14], БГР на метахолиновый тест [12, 14] и содержанием иммуноглобулина Е (IgE) при БА [12, 13].

Так как частота обнаружения "патологических" мутаций гена β_2 -адренергического рецептора практически не отличается в популяции и у больных БА, а у здоровых людей с фенотипами Gly16 и Glu27 сохранена нормальная легочная функция и нет призна-

ков БГР, маловероятно, что именно эти мутации являются непосредственной причиной развития БА [13]. Вместе с тем установлено, что Gly16-форма рецептора существенно быстрее деградирует под действием β_2 -агонистов, чем Arg16. Именно поэтому у больных БА, получающих β_2 -агонисты, достаточно быстро развивается резистентность к препаратам этой группы и возникает потребность в терапии кортикостероидами [15]. Сходные данные получены и для Glu27-формы рецептора, более устойчивого к действию β_2 -агонистов по сравнению с Gln27. Поэтому пациенты, гомозиготные по Glu27, отличаются пониженной гиперреактивностью бронхов [14].

Однако несмотря на то, что полиморфизм гена β_2 -адренорецепторов вряд ли является важным генетическим predisposing фактором развития БА, нельзя исключить возможную связь различных его форм с симптомами и степенью тяжести заболевания, и результатами терапии β_2 -агонистами.

Можно предположить, что для такого сложного заболевания как БА, большую роль играют не столько отдельные аллели генов, сколько их сочетания, "генетические ансамбли". Эти сочетания могут отличаться у представителей разных этнических групп, обуславливая различия в заболеваемости БА.

Целью исследования стало изучение связи гиперреактивности бронхов, обратимости бронхиальной обструкции и тяжести течения БА с полиморфизмом гена β_2 -адренорецепторов у представителей киргизской национальности.

Материалы и методы исследования

Было обследовано 100 представителей коренной национальности — киргизов в 3-м поколении (опрос велся до 3-й степени родства), больных атопической БА, в возрасте от 17 до 42 лет (средний возраст $34,8 \pm 5,8$ года). В исследование были включены только лица мужского пола. Продолжительность заболевания в среднем составила $8,9 \pm 6,2$ лет. Отягощенный наследственный анамнез был подтвержден у 18 % пациентов, из них у 66,6 % по материнской и 33,3 % — по отцовской линии. Согласно современной классификации БА (GINA, 2003), легкое персистирующее течение болезни было диагностировано у 29, среднетяжелое — у 37 и тяжелое — у 34 больных.

Всем больным было проведено клиническое обследование (выяснение жалоб, сбор анамнеза, осмотр с заполнением карт обследования); оценена — в баллах — тяжесть состояния на основании международных анкет по исследованию БА; выполнены лабораторные исследования (общие анализы крови и мокроты), рентгенологическое исследование органов грудной клетки; спирометрия с острым бронходилатационным тестом (БДТ) с β_2 -агонистом на бодиплетизмографе "Jaeger" (Германия). Реактивность бронхиального дерева определяли по модифицированному нами бронхопровокационному тесту с использованием портативного спирометра "Этон-01"

и компрессорного небулайзера. В качестве ирританта применяли β_2 -блокатор — обзидан. При помощи кожных скарификационных проб была оценена специфическая сенсibilизация к бытовым, пылевым и эпидермальным аллергенам. Полиморфизм гена β_2 -адренорецепторов по 27 и 16 позициям определяли с помощью анализа результатов полимеразной цепной реакции (ПЦР) на аппарате "Biorad" (Великобритания).

Острый БДТ проводили по общепринятой методике: за 48 ч до проведения исследования отменяли антигистаминные и противовоспалительные препараты, за 12 ч — метилксантины, за 8 ч — β_2 -агонисты. После фиксирования исходных параметров спирометрии пациенту предлагали ингаляцию 2 доз β_2 -агониста короткого действия (сальбутамола). Затем через 10 и 30 мин повторно проводили спирометрию. Результаты пробы оценивали по объему форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁). Расчет проводился по формуле:

$$\text{ОФВ}_{1\text{долж.}} = \frac{((\text{ОФВ}_{1\text{дилат.}}(\text{мл}) - \text{ОФВ}_{1\text{исх.}}(\text{мл}))}{\text{ОФВ}_{1\text{долж.}}(\text{мл}) \times 100 \%},$$

где ОФВ_{1исх.} — исходные значения; ОФВ_{1дилат.} — значения после бронходилатационной пробы; ОФВ_{1долж.} — должные значения.

Реактивность бронхиального дерева исследовали, используя разработанную нами бронхопровокационную пробу с титруемыми дозами обзидана. После записи исходных параметров вентилиции каждому больному в течение 3 мин проводили ингаляцию физиологического раствора, использовавшегося также для разведения обзидана. При отсутствии повышенной чувствительности к физиологическому раствору проводили непосредственно пробу: последовательные 5-минутные ингаляции раствора обзидана в возрастающей концентрации (1, 3, 4, 5, 7, 8, 10 мг в 10 мл физиологического раствора) с интервалом 8–10 мин. Минимальную дозу обзидана, вызывающую снижение ОФВ₁ на 20 % и более учитывали как пороговую (ПД₂₀), характеризуя реактивность бронхов. Расчет проводили по формуле:

$$\frac{\text{ОФВ}_{1\text{до пробы}} - \text{ОФВ}_{1\text{до пробы}}}{\text{ОФВ}_{1\text{до пробы}} \times 100 \%},$$

Для определения полиморфизма гена β_2 -адренорецепторов в 16 и 27 позициях забирали 10 мл крови из локтевой вены. ДНК выделяли из клеток крови с использованием кита для экстракции ДНК Nucleon BACC 3 kit (Amersham Pharmacia Biotech, Швеция). Генотипирование по полиморфизму β_2 -адренорецепторов осуществляли путем анализа продуктов ПЦР-амплификации специфических участков генома с использованием структуры праймеров 492 sense AGCGCCTTCTTGCTGGCACCATAT, 462 sense CACCCAATAGAAGCCATGC и 463 antisense ACAGCACATCAATGGAAGTCC и соответствующих ферментов рестрикции. Полученные ПЦР-продукты разделяли с помощью горизонтального электро-

Таблица 1

ПД₂₀ обзидана и снижение ОФВ₁ (% от исходного) у больных БА разной степени тяжести

Показатель	Легкая, n = 21 1	Среднетяжелая, n = 15 2	Тяжелая, n = 11 3	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
ОФВ ₁	20 ± 5,1	34,2 ± 2,3	51,5 ± 5,5	< 0,000	< 0,000	< 0,000
ПД ₂₀ обзидана	7,2 ± 5,2	4,13 ± 2,1	2,7 ± 1,8	< 0,02	< 0,001	н. д.

фореза в 3%-ном агарозном геле (6 г агарозы в 200 мл ТАЕ буфера) и окрашивали бромистым этидием (1 л ТАЕ буфера + 50 мл этидиума бромида 10 мг / мл). Сканирование геля, визуализацию и анализ результатов электрофореза проводили на имидж-денситометре *Fluor S MultiImager* (Bio-Rad, США).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием стандартных статистических программ. Достоверность различий между группами определяли с помощью непараметрических критериев χ^2 и Z, а также параметрического t-критерия Стьюдента с поправкой Бонферони. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты БДТ с обзиданом показали наличие БГР у всех обследованных больных.

Однако пороговая доза обзидана, вызывающая снижение ОФВ₁ на 20 %, существенно различалась при БА разной степени тяжести (табл. 1). Наиболее высокие значения ПД₂₀ обзидана (7,2 ± 5,2 мг) переносили больные с легкой персистирующей БА, что свидетельствовало об умеренной степени БГР. Выраженная и значительная БГР была обнаружена у пациентов со среднетяжелой и тяжелой БА, когда ПД₂₀ составляла 4,13 ± 2,1 мг и 2,7 ± 1,8 мг соответственно. Примечательно, что на фоне ингаляции малых доз обзидана, уменьшение ОФВ₁ было более выражено (51,5 ± 5,5 %, при ПД₂₀ 2,7 ± 1,8 мг), чем при эскалации доз обзидана до 7,2 ± 5,2 мг, когда ОФВ₁ уменьшалась на 20 ± 5,1 %. Полученные результаты демонстрируют связь БГР и тяжести БА, что подтверждено в ряде публикаций [1–3]. В группе контроля ингаляция даже 10 мг обзидана не вызывала достоверного уменьшения ОФВ₁.

Интересны результаты обзиданового бронхопровокационного теста в группе больных с легкой персистирующей БА: внутри группы, при одинаковых пороговых дозах обзидана, наблюдается разная реакция со стороны дыхательных путей (табл. 2).

На основе полученных нами данных больные легкой персистирующей астмой были распределены на 3 группы: 1-я группа — с умеренной степенью

БГР, критерием определена редукция значения ОФВ₁ до 30 % от исходного, при ПД₂₀ обзидана 6,2 ± 5,2 мг снижение показателя ОФВ₁ составило 22,3 ± 3,1 %; 2-я группа — с выраженной степенью БГР (критерий — редукция ОФВ₁ 30–40 %), при ПД₂₀ обзидана 5,13 ± 2,1 мг снижение показателя ОФВ₁ составило 34,8 ± 2,3 %; 3-я группа — значительная степень БГР (критерий — редукция ОФВ₁ > 40 %), где при дозах обзидана 4,7 ± 1,8 мг показатель ОФВ₁ снизился до 48,5 ± 3,5 %.

По степени выраженности БГР и и уменьшению ОФВ₁ (<30 %, 30–40 %, > 40 %) пациенты с легкой персистирующей БА были разделены на 3 группы: 1-я — с умеренной БГР: на фоне ингаляции 6,2 ± 5,2 мг обзидана ОФВ₁ уменьшился на 22,3 ± 3,1 %; 2-я — с выраженной БГР: при ингаляции 5,13 ± 2,1 мг обзидана ОФВ₁ уменьшился на 34,8 ± 2,3 %; 3-я — со значительной БГР: на фоне ингаляции 4,7 ± 1,8 мг обзидана ОФВ₁ уменьшился до 48,5 ± 3,5 % от исходного.

Для оценки течения БА в выделенных группах больных нами был проведен проспективный анализ через 1 год по наиболее простым и информативным показателям, отражающим тяжесть болезни. Так, в 3-й группе больных через год участились дневные и ночные симптомы болезни, в частности общий клинический балл увеличился до 6,9 ± 1,3 в сравнении с исходным, равным 4,8 ± 1,4. Они же чаще стали использовать β_2 -агонисты — 12,6 ± 2,8 раза против 5,8 ± 1,9 в месяц ($p < 0,05$). Это сопровождалось повышением вариабельности МСВ до 28,8 ± 1,7 % ($p < 0,05$). Ниже нормальных значений оказались и показатели ОФВ₁. В 1-й и во 2-й группах наблюдаемых пациентов легкой персистирующей БА клинические проявления болезни и функциональные показатели не претерпевали существенных изменений. В литературе, в последние годы описывается вариант тяжелой БА, как нестабильная астма [2]. Этим термином обозначается такое течение болезни, когда при якобы хорошем состоянии больного или правильно подобранной терапии внезапно возникают тяжелые обострения. Такое развитие ситуации при БА может быть связано именно с гиперреактивностью бронхов.

Таблица 2

БГР у больных с легкой персистирующей БА

Показатель	Умеренная < 30 % n = 18 (1)	Выраженная 30–40 % n = 13 (2)	Значительная > 40 % n = 9 (3)	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
% уменьшения ОФВ ₁ , M ± m	22,3 ± 3,1	34,8 ± 2,3	48,5 ± 3,5	< 0,0001	< 0,0001	< 0,000
ПД ₂₀ обзидана M ± m	6,2 ± 5,2	5,13 ± 2,1	4,7 ± 1,8	н. д.	н. д.	н. д.

Таким образом, применение БДТ с титруемыми дозами обзидана позволяет оценить БГР у больных БА. Степень ее выраженности зависит от степени тяжести болезни. У больных с легкой персистирующей БА при проведении пробы наблюдались разные по выраженности бронхоконстрикции ответы дыхательных путей, что может влиять на течение заболевания. Выявление значительной степени БГР является неблагоприятным прогностическим признаком, и при подборе базисной терапии необходимо учитывать не только степень тяжести заболевания, но и показатели БГР.

Обратимость бронхиальной обструкции изучали в острой пробе с β_2 -агонистом короткого действия салбутамолом. Полученные значения увеличения ОФВ₁ в сравниваемых группах достоверно отличались. Лучшая реакция на β_2 -агонист была выявлена в группе больных с легким персистирующим течением БА, когда увеличение ОФВ₁ при исходно нормальных показателях составило $18,9 \pm 5,97$ %. У больных со среднетяжелым и тяжелым течением БА бронходилатирующий эффект салбутамола оказался менее выражен: $13,4 \pm 1,7$ % и $10,5 \pm 3,7$ % соответственно. Возможно, это связано с частичной десенситизацией β_2 -адренорецепции, наблюдаемой у больных с тяжелой БА на фоне интенсивной и длительной терапии β_2 -агонистами.

Мы оценили сравнительную частоту встречаемости аллелей и генотипов гена β_2 -адренорецепторов в 16 и 27 позициях у кыргызов, больных БА, и степень тяжести течения болезни (табл. 3). Ряд публикаций подтверждает связь выраженности симптомов БА и полиморфизма в генах-кандидатах. Было установлено, что аллель Gly16 достоверно ассоциирован у пациентов с ночной и стероидозависимой БА [8]. Однако неизвестно, что именно определяет данный генотип — недостаточную эффективность β_2 -агонистов, и как следствие, неудовлетворительный терапевтический контроль, или более тяжелое течение заболевания.

Как видно из таблицы, зависимости тяжести течения БА от полиморфизма гена β_2 -адренорецепторов в 16 и 27 позициях выявлено не было (табл. 3).

Неясна возможная связь БГР с полиморфизмом гена β_2 -адренорецептора, подтвержденная рядом исследований. Было установлено, что аллель Gly16 достоверно преобладает у больных с ночной БА и БГР, а Glu27-форма рецептора определяет пониженную чувствительность дыхательных путей к метахолину [7, 8]. Гаплотип Gly16/Gln27 оказался также связан с БГР [9].

Таблица 3
Встречаемость генотипов гена β_2 -адренорецепторов бронхов в 16 и 27 позициях у больных БА разной степени тяжести

Генотип	Легкая и среднетяжелая БА		Тяжелая БА		P ₁₋₂
	%	абс.	%	абс.	
по 16-й позиции					
Arg 16Arg	23,8	15	20	7	н. д.
Arg 16Gly	73	46	74,3	26	н. д.
Gly 16Gly	3,2	2	5,7	2	н. д.
по 27-й позиции					
Gln 27Gln	52,3	34	60	21	н. д.
Glu 27Gln	38,5	25	34,3	12	н. д.
Glu 27Glu	9,2	6	5,7	2	н. д.

Нами не было получено достоверных доказательств связи БГР с полиморфизмом гена β_2 -адренорецептора (табл. 4). В то же время обращает на себя внимание то, что пациенты с генотипом Arg16Arg на бронхопровокацию отвечают больше выраженным, по сравнению с носителями генотипа Arg16Gly, уменьшением ОФВ₁: $36,7 \pm 11$ % против $29,9 \pm 10,2$ % ($p < 0,02$). Больные с генотипом Glu27Glu, Gln27Gln и Gln27Glu на бронхопровокацию отвечают практически одинаково: уменьшение ОФВ₁ $33,3 \pm 2,2$ %, $34,3 \pm 11$ %, и $27,1 \pm 11,5$ % соответственно, но на фоне ингаляции разных доз обзидана $2,7 \pm 1,6$ мг (Glu27Glu) против $4,7 \pm 3,2$ мг (Gln27Gln), $p < 0,01$ и $2,7 \pm 1,6$ мг (Glu27Glu) против $6,06 \pm 4,5$ мг (Gln27Glu), $p < 0,001$.

Как следует из данных литературы, полиморфизм гена β_2 -адренорецепторов влияет на бронходилататорный эффект β_2 -агонистов. У пациентов БА, носящих аллель Gly16, было показано развитие десенситизации β_2 -адренорецепторов, т. е. плохой ответ на терапию β_2 -агонистами [10, 11], хотя в ряде сообщений не указывается на связь между реакцией на β_2 -агонисты и генотипом [9].

Полученные нами результаты выявили, что больные БА, кыргызы, имеющие генотип Arg16Arg, на бронходилатацию β_2 -агонистом (салбутамолом) отвечают достоверно большим приростом ОФВ₁ (прирост составил $17 \pm 10,5$ %), чем лица, имеющие генотип Gly16Gly (прирост составил $11,8 \pm 1,9$ %), что подтверждает известные факты, полученные в других популяциях людей [8, 11]. По другим генотипам достоверных различий не выявлено (табл. 5).

Таким образом, по результатам наших исследований, полиморфизм гена β_2 -адренорецепторов бронхов у больных БА астмой кыргызов влияет на

Таблица 4
Соотношение генотипов гена β_2 -адренорецепторов с БГР у кыргызов, больных БА

Показатель	По 16-й позиции			По 27-й позиции				
	Arg16Arg, n = 14 1	Arg16Gly, n = 33 2	P ₁₋₂	Gln27Gln, n = 29 1	Gln27Glu, n = 16 2	Glu27Glu, n = 4 3	P ₁₋₃	P ₂₋₃
% уменьшения ОФВ ₁	$36,7 \pm 11,5$	$29,9 \pm 10,2$	$< 0,02$	$34,3 \pm 11$	$27,1 \pm 11,5$	$33,3 \pm 2,2$	н. д.	н. д.
ПД ₂₀ обзидана, мг	$4,8 \pm 2,6$	$5,2 \pm 3,9$	н. д.	$4,7 \pm 3,2$	$6,06 \pm 4,5$	$2,7 \pm 1,6$	$< 0,01$	$< 0,001$

Таблица 5

Связь генотипов гена β_2 -адренорецепторов в 16-й и 27-й позициях эффективности сальбутамола

Показатель	Arg16Arg, n = 22 1	Arg16Gly, n = 72 2	Gly16Gly, n = 4 3	P ₁₋₃	P ₂₋₃
% прироста ОФВ ₁ по 16-й позиции	17 ± 10,5	16,9 ± 7,5	11,8 ± 1,9	< 0,05	< 0,001
	Gln27Gln, n = 55 1	Gln27Gln, n = 37 2	Glu27Glu, n = 8 3	P ₁₋₃	P ₂₋₃
% прироста ОФВ ₁ по 27-й позиции	16,9 ± 7,9	16,09 ± 8,4	16,4 ± 6,6	н. д.	н. д.

бронходилатирующий эффект β_2 -агонистов, в частности Gly16Gly полиморфизм снижает, а Arg16Arg и Arg16Gly полиморфизмы улучшают чувствительность β_2 -адренорецепторов к β_2 -агонистам. По генотипам β_2 -адренорецептора в 27-й позиции достоверных различий не выявлено.

Литература

1. Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and Prevention. National Institute of Health, NHLBI. Revised, 2002.
2. Чучалин А.Г. Тяжелые формы бронхиальной астмы. Тер. арх. 2001; 3: 3–9.
3. Минеев В.И., Синицина Т.М., Нестерович Н.И. и др. Особенности клеточной рецепции у больных БА с БГР на гиперосмолярную провокацию. Тер. арх. 2000; 1: 63–65.
4. Aldashev A.A., Borbugulov U.M., Davletov B.A., Mirrakhi-mov M.M. Human adrenoceptor system response to the development of high altitude pulmonary arterial hypertension. J. Mol. Cell. Cardiol. 1989; 21 (1): 175–179.
5. Aldashev A.A. High altitude pulmonary hypertension and signal transduction in cardiovascular system. In: Brody J., Center D., Tkachuk V., eds. Signal transduction in lung cells. New York: Marcel Dekker; 1993. 459–482.
6. Barnes K.C., Marsh D.G. The genetics and complexity of allergy and asthma. Immunol. Today 1998; 19: 325–332.
7. Liggett S.B. Polymorphisms of the β_2 -adrenergic receptor and asthma. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1997; 156: 156–162.
8. Turki J., Pak J., Green S.A. et al. Genetic polymorphisms of the β_2 -adrenergic receptor in nocturnal and non-nocturnal asthma. Evidence that Gly 16 correlated with the nocturnal phenotype. J. Clin. Invest. 1995; 95: 1635–1641.
9. Martinez F.D., Graves P.E., Baldini M. Association between genetic polymorphisms of the β_2 -adrenoreceptor and response to albuterol bronchodilator pharmacodynamics. Clin. Pharmacol. Ther. 1999; 65: 519–525.
10. Holloway J.W., Dunbar P.R., Riley G.A. Association of β_2 -adrenoreceptor polymorphisms with severe asthma. Clin. Exp. Allergy 2000; 30: 1097–1103.
11. Summerhill E., Leavitt S.A., Gidley H. β_2 -adrenoreceptor Arg16/Arg16 genotype is associated with reduced lung function, but not with asthma in the Hutterites. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000; 162: 599–602.
12. Ulbrecht M., Hergeth M.K., Wist M. Association of β_2 -adrenoreceptor variants with bronchial hyperresponsiveness. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000; 161: 469–474.
13. Reihnsaus E., Innis M., Liggett S.B. Mutations in the gene encoding for the β_2 -adrenoreceptor in normal and asthmatic subjects. Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. 1993; 8: 334–339.
14. Kim S.H., Oh H.B., Oh S.I. Association of β_2 -adrenoreceptor polymorphism with nocturnal cough among atopic subjects but not with atopy and nonspecific BHR. J. Allergy Clin. Immunol. 2002; 109: 630–635.
15. Johnson M. β_2 -adrenoceptors: mechanisms of action of β_2 -agonists. Paediatr. Respir. Rev. 2001; 2: 57–62.

Поступила 16.12.05
© Коллектив авторов, 2006
УДК 161.248-06:616.233-092