

В.И.Трофимов¹, Ж.А.Миронова¹, Е.Д.Янчина², М.В.Дубина²

Фармакогенетические аспекты тяжелой астмы

1 – кафедра госпитальной терапии имени акад. М.В.Черноруцкого ГОУ ВПО СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова Росздрава, Санкт-Петербург;

2 – отдел молекулярно-генетических технологий НИЦ ГОУ ВПО СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова Росздрава, Санкт-Петербург

V.I.Trofimov, Zh.A.Mironova, E.D.Yantchina, M.V.Dubina

Pharmacogenetic aspects of severe asthma

В последние годы во многих странах отмечается рост заболеваемости бронхиальной астмой (БА). Число больных, страдающих этим недугом, в настоящее время составляет около 300 млн человек [1]. Тяжелая БА наиболее сложна и наименее предсказуема в своем течении. По некоторым данным, доля пациентов с тяжелым течением БА достигает 25–30 %. При этом у $\frac{2}{3}$ пациентов с БА полного контроля заболевания достигнуть невозможно.

Общепризнанным в настоящее время считается использование глюкокортикостероидов (ГКС) в качестве базисной терапии БА, однако 5–10 % больных не отвечают на лечение этими препаратами. У $\frac{1}{3}$ пациентов на фоне приема ингаляционных ГКС (иГКС) не наблюдается объективное улучшение функции легких, нередко развивается катаракта и / или глаукома. У $\frac{1}{3}$ пациентов, принимающих таблетированные ГКС, развивается остеопороз. Терапия ингибиторами 5-липоксигеназы у 3–5 % больных вызывает повышение уровня печеночных ферментов, а при использовании β_2 -агонистов длительного действия у некоторых больных БА возрастает риск смерти [2]. Приблизительно 70–80 % случаев изменчивости индивидуального ответа на терапию могут быть обоснованы генетически. Экспрессия генов чувствительности к фармакологическим препаратам варьирует в широких пределах от 100 до 0 %. Аллели повышенной чувствительности к препаратам подобны аллелям риска при мультифакториальных заболеваниях и могут иметь непосредственное отношение к лечению заболеваний [3].

Исходя из современных представлений о механизмах взаимодействия лекарства с организмом, генетически обусловленные индивидуальные различия в эффектах лекарств следует рассматривать как очевидную закономерность, поскольку все фармакодинамические процессы, фармакокинетика и метаболизм лекарств опосредованы белковыми образованиями, рецепторами, системами вторичных мессенджеров, ферментами синтеза и метаболизма эндогенных лигандов рецепторов, различного рода модуляторами, ферментами, метаболизирующими лекарства. В действительности ответ на лекарство определяется совокупностью генетических и внешних факторов, но при этом приобретенные свойства модифицируют генетически зависимые механизмы. К факторам, влияющим на различия эффективности

лекарственных средств, относят возраст, пол, массу тела пациента, тип и степень тяжести заболевания, дополнительно принимаемые препараты.

Вредные привычки и другие факторы среды влияют на фармакокинетические механизмы, контролируемые, в свою очередь, индивидуальным генетическим профилем. В результате у одних больных стандартный режим дозирования окажется оптимальным, у других – неэффективным, у третьих – токсическим. В США ежегодно до 100 000 человек умирают от неправильного применения лекарств, что занимает 6-е место среди причин смертности. О подобной ситуации в России можно только догадываться [4].

Индивидуальный подход к пациенту с тяжелой БА, основанный на научной интерпретации результатов генетического исследования и их сопоставления с данными клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования, позволяет осуществить раннюю диагностику заболевания и предложить максимально эффективную схему профилактических и лечебных мероприятий для предупреждения развития патологического процесса.

Полиморфизм генов-кандидатов при БА

Известно более 100 генов, функция белковых продуктов которых тесно связана с развитием БА и атопией: гены цитокинов и их рецепторы, гены главного комплекса гистосовместимости, гены медиаторов воспаления и их рецепторов, гены β_2 -адренорецептора, глюкокортикоидного рецептора, гены биотрансформации ксенобиотиков. Проведено более 20 полногеномных скрининговых исследований, в результате которых подтверждено сцепление БА с локусами, в которых локализованы гены-кандидаты данного заболевания (5q31.1–33, 6p12–21.2, 11q12–13, 12q14–24.1, 13q11–14, 16p12.1–11.2 и др.). К генам, ассоциированным со стероидорезистентной БА (СРБА), относится кластер, идентифицированный в хромосоме 5q31–32, который наряду со многими включает ген глюкокортикоидного рецептора (NR3C1), а также гены рецепторов к интерлейкинам (IL) IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, гранулоцитарно-макрофагальному колониестимулирующему фактору (GM-CSF) и β_2 -адренорецептору (ADRB2).

Известно около 100 медиаторов воспаления, продукция которых увеличивается при БА, включая

липидные медиаторы, воспалительные пептиды, хемокины, цитокины и ростовые факторы. Цитокины, особенно IL-4, IL-13, экспрессия которых увеличена у больных СРБА, могут снижать связывающую способность глюкокортикоидных рецепторов в воспалительных клетках, таких как Т-лимфоциты. Показано, что повышенная экспрессия Т-аллеля гена IL4 статистически значимо повышена в группе больных СРБА по сравнению с гормоночувствительной БА [5]. Полиморфизм в области 3'-UTR гена IL4, находящийся в сильном неравновесии по сцеплению с транзицией-589С/Т, может иметь прогностическое значение в отношении степени тяжести atopической БА [6]. Этими же авторами установлено, что полиморфные варианты генов IL4, IL5, IL9, IL4RA вносят небольшой (до 5–10 %), но статистически значимый вклад в изменчивость количественных, патогенетически и клинически значимых для БА признаков, таких как показатели легочной функции, уровни иммуноглобулинов, бронхиальная гиперреактивность. IL-13 имеет общие компоненты рецепторов с цитокином IL-4 и сходен с ним по многим биологическим характеристикам. В результате генетических исследований было установлено, что полиморфные варианты Q130R гена IL-13 связаны с atopией и повышенным уровнем иммуноглобулина Е (IgE) в сыворотке крови [7]. В основе механизма морфологической перестройки бронхиального дерева лежит фиброз, непосредственно обусловленный влиянием IL13, трансформирующего фактора роста TGF- β и других факторов роста фибробластов [8]. У больных тяжелой БА при ремоделировании дыхательных путей медиаторы, цитокины и матричные молекулы обеспечивают оптимальное микроокружение для поддержания хронического воспаления и преобладания паттерна Т-хелперов 1-го типа (Th1) клеток, что способствует привлечению нейтрофилов и плейотропных цитокинов, таких как фактор некроза опухолей α (TNF- α) и интерферон- γ (IFN- γ), способных индуцировать стресс для большинства клеток и повреждение тканей.

Структурные клетки бронхиального дерева, например гладкомышечные клетки, эндотелиальные клетки и фибробласты являются важным источником медиаторов при БА. Дополнительным компонентом воспаления, особенно при тяжелой БА, является вовлечение эпителия и действие мезенхимы, как трофической единицы (EMTU – *under lying mesenchyme acting as a trophic unit*), что оказывает влияние на ремоделирование дыхательных путей [9]. В результате позиционного клонирования генов было идентифицировано влияние новых генов на EMTU. Гены дипептидилпептидаза (DPP10) и дезинтегрин и металлопротеиназа (ADAM33) ассоциированы с БА и экспрессируются преимущественно в эпителии дыхательных путей и подлежащей мезенхиме соответственно. Ген ADAM33 кодирует металлопротеазу, которая участвует в функционировании гладких мышц, ген PNF11 (13q14) кодирует хроматин-зависимый транскрипционный регулятор, ген DPP10 отвечает за кодирование сериновой протеазы, которая

занята в метаболизме хемокинов и имеет важное значение в патогенезе БА [10].

Генетический полиморфизм "лекарственных мишеней"

Значительное влияние на эффективность действия лекарств могут иметь генетические варианты клеточных рецепторов [11]. Вариантные последовательности с прямым влиянием на ответ обнаружены в гене ADRB2, кодирующего рецептор к β_2 -агонистам, гене арахидон-5-липоксигеназы (ALOX5), кодирующего рецептор к ингибиторам ALOX5 [12]. На хромосоме 5 в локусе 5q32-34 поблизости от кластера генов интерлейкинов расположен ген ADRB2, кодирующий β_2 -адренергический рецептор, который локализован на гладкомышечных клетках бронхов, нейтрофилах, эозинофилах и макрофагах; стимуляция этого рецептора β_2 -агонистами и циркулирующими катехоламинами приводит к дилатации дыхательных путей. Изменение функциональной активности рецептора зафиксировано на экспериментальной модели БА у животных и у людей с тяжелой формой заболевания. В контрактильности дыхательных путей важную роль играет β_2 -адренергический рецептор. Известно, что ген ADRB2 содержит около 18 однонуклеотидных замен [13].

Результаты исследований, в которых изучалась ассоциация между астма-связанными фенотипами и полиморфизмами гена ADRB2, противоречивы [14]. Носительство аллеля Gly16 гена ADRB2 ассоциировано с ночной БА, гиперреактивностью бронхов и с ослаблением влияния на действие бронходилататоров, а вариант рецептора Glu 27 связан с пониженной чувствительностью дыхательных путей к метахолину [15, 16]. Однако, по данным недавних исследований, именно сочетание разных полиморфизмов более значимо в предопределении ответа на бронходилататор [17]. В работе G.Zhang *et al.* показано значимое влияние пассивного курения на ассоциацию полиморфизма гена ADRB2 с показателями функции легких и оксида азота в выдыхаемом воздухе (eNO). У детей, рожденных от курящих во время беременности матерей, в период новорожденности и детства носительство аллеля Arg 16 гена ADRB2 было ассоциировано с уменьшением показателей объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) и форсированной ЖЕЛ (жизненная емкость легких), что было не значимо для носителей аллеля Gln27. У детей, рожденных от некурящих матерей, не была отмечена ассоциация между носительством аллелей Arg 16 и Gln 27 и показателями легочной функции. У детей – носителей полиморфных вариантов Arg 16 и Gln 27 гена ADRB2 было отмечено значимое уменьшение уровня eNO и эта связь была более выражена у лиц с отсутствием фактора пассивного курения. Это исследование подтвердило модифицирующий эффект пассивного курения на ассоциацию гаплотипа [18].

Вариантные последовательности обнаружены в гене арахидон-5-липоксигеназы, который кодирует

рецептор к ингибиторам ALOX5. Инсерции или делеции в области промотора влияют на транскрипцию, а, следовательно, и активность фермента в ткани [19, 20]. В исследованиях с ингибитором ALOX5 была показана зависимость ответа на терапию от генотипа: пациенты, имевшие аллели, связанные с низкой транскрипционной активностью, плохо реагировали на лечение этим препаратом.

Одной из привлекательных моделей для фармакогенетических исследований является ген глюкокортикоидного рецептора. Большинство работ посвящено исследованию влияния полиморфизмов гена NR3C1 на метаболический профиль и чувствительность к экзогенным ГК. В настоящее время общепризнано, что существует, по крайней мере, 2 типа стероидорезистентности у больных БА. Стероидорезистентность 1-го типа развивается в результате активации клеток, индуцированной аллергенами или инфекцией, а также вследствие длительного действия препаратов (ГК). Стероидорезистентность 2-го типа иначе называется первичной и встречается крайне редко (от 1 : 1 000 до 1 : 10 000 больных БА). У таких пациентов семейный анамнез отягощен нарушенной чувствительностью к действию ГК. Большинство исследователей считают, что данный дефект является генетически детерминированным и касается всех без исключения типов клеток. В ответ на терапию большими дозами глюкокортикоидных препаратов у таких пациентов практически не развиваются побочные эффекты. При семейной (генерализованной) кортизолрезистентности 2-го типа обнаружены 15 миссенс-мутаций, 3 нонсенс-мутации, 3 фреймшифт, 2 мутации альтернативного сплайсинга в гене NR3C1 [21]. С другой стороны, полиморфизм Asp363Ser гена NR3C1, который встречается относительно редко, дает основание предполагать, что у подобных пациентов ответ на ГК будет активным [22]. В результате применения высоких доз ГКС у больных со стероидорезистентностью 1-го типа могут развиваться многочисленные побочные эффекты глюкокортикоидной терапии, включая угнетение функции надпочечников и кушингоидный синдром. Это происходит потому, что у таких пациентов стероидорезистентность локализована только на уровне иммуновоспалительных клеток и приводит к локальной резистентности противовоспалительного действия ГК.

Другим механизмом развития СРБА может быть увеличение экспрессии глюкокортикоидного рецептора β , который, конкурируя с глюкокортикоидным рецептором α за связывание с гормон-отвечающим элементом (ГОЭ) или с коактиватором, может действовать как ингибитор глюкокортикоидных эффектов. Понимание и диагностика этих механизмов позволят прогнозировать эффективность ГК, а также помогут совершенствованию принципов индивидуальной противовоспалительной терапии БА с оптимальным соотношением "эффективность—безопасность". Исследований, посвященных изучению полиморфизма гена NR3C1 у больных СРБА, немного.

G.Hawkins et al. идентифицировали у пациентов с БА полиморфизмы гена NR3C1 с 1 по 9 экзоны на хромосоме 5q31, а также новую мутацию Ala229Thr [23]. В исследовании S.Kunz проводился анализ сиквенса, кодирующего глюкокортикоидный рецептор в будесонид-резистентном субклоне Ch-BdE5. Автором была идентифицирована новая мутация Val575Met NR3C1 в будесонид-резистентных эпителиальных клетках человека, которая вызывала 80%-ное снижение транскрипционной регуляторной функции с минимальным влиянием на лиганд-связывающую активность [24].

ГКС могут повышать синтез некоторых генов в клетках легкого человека посредством взаимодействия со специфическими ДНК-связывающими регионами ГОЭ в промоторе глюкокортикоид-отвечающих генов. Ингаляционные ГКС повышают экспрессию β_2 -рецепторов путем увеличения транскрипции гена через ГОЭ и могут регулировать функцию β_2 -адренорецептора за счет восстановления сцепления G-протеин- β_2 -рецептор и торможения down-регуляции β_2 -рецептора, таким образом предотвращая десенситизацию. Ингаляционные β_2 -агонисты, в свою очередь, могут потенцировать молекулярные механизмы действия ГКС, увеличивать ядерную локализацию глюкокортикоидного рецептора, а также оказывать синергистическую супрессию медиаторов воспаления [25]. Исходя из современных принципов терапии больных БА с вторичной стероидорезистентностью, терапевтические дозы иГКС, таких как будесонид и фликсотид, эффективно используются для преодоления стероидорезистентности, т. к. они обладают более выраженным трансрепрессивным (внегеномным) действием, что позволяет уменьшить дозы пероральных ГКС и минимизировать развитие побочных эффектов.

До настоящего времени было проведено немного исследований фармакогеномики иГКС при БА. *K.G.Tantisira et al.* полагают, что существует связь между ответом на терапию иГКС и полиморфизмом гена рецептора кортикотропин-рилизинг-гормона-1 (CRHR1). Полиморфизм этого гена позитивно ассоциирован со значимым улучшением показателей функции легких после 8 недельной терапии ингаляционными ГК. Анализ гаплотипа показал, что у гомозигот по тринуклеотиду GAT (частота — 27 %) было отмечено увеличение показателя ОФВ₁ в ответ на терапию иГКС в 2 популяциях из 3 [26]. По результатам исследования на *knockout*-мышьях выдвинута гипотеза о том, что ген CRHR1 влияет на продукцию эндогенных глюкокортикоидов, аллерген-индуцированное воспаление бронхиального дерева и дисфункцию легких [27]. Исследования по изучению гена CRHR1, возможно, позволят объяснить колебания в действии иГКС, однако еще преждевременно говорить об использовании полиморфизма гена CRHR1 как предиктора ответа на применение данной группы препаратов. Множественные полиморфизмы, каждый с относительно маленьким эффектом, в комбинации имеют особенно значимое влияние на фенотип [28].

Фармакогенетика оксидативного стресса

Курение способствует развитию резистентности к противовоспалительному действию ГКС у астматиков. Оксидативный стресс действует на несколько аспектов стероидной функции, включая ядерную транслокацию глюкокортикоидного рецептора и влияние на нуклеарные кофакторы [29]. Повышение маркеров оксидативного стресса, например 8-изопростана, связано с резистентностью к лечению ГКС [30]. Это предполагает, что антиоксиданты или ингибиторы NO-синтазы, которые способны уменьшать формирование пероксинитрита, могут рассматриваться как эффективные средства при лечении СРБА. Ядерный эритроид 2-p45-связанный фактор (Nrf2) – транскрипционный фактор – вовлекается в регуляцию транскрипции большинства антиоксидантных генов. В исследовании *T. Rangasamy et al.* на экспериментальной модели БА у мышей была выявлена ассоциация гена Nrf2 с аллергическим воспалением дыхательных путей, гиперреактивностью бронхов [31].

Фармакогенетика реакций биотрансформации

Высоко достоверна корреляция функционально неблагоприятных аллелей генов детоксикации глутатион-S-трансфераз M1 и T1 (GSTM1, GSTT1) в отношении БА. Установлено, что тяжесть течения БА ассоциирована с полиморфизмом по "нулевому" и нормальному аллелю гена GSTT1. Ферменты, контролируемые этими генами, важны для метаболизма всех ксенобиотиков, включая различные фармакологические препараты [32].

Фармакогенетика транспортеров лекарств

Один из важных аспектов фармакогенетики является фармакокинетика. В геноме человека обнаружено более 30 семейств ферментов, участвующих в метаболизме лекарств. Гены всех семейств отличаются генетическим полиморфизмом, выражающимся в различии белковых последовательностей транслируемых ими ферментов. Ферменты кодируются как единственным геном, так и мультигенными семействами (например, CYP3A и P-450). Быстрый клиренс ГКС может быть обусловлен дефицитом ферментов метаболизма при мутациях в генах CYP3A5, CYP3A4. Для большинства лекарственных препаратов, используемых для лечения заболеваний дыхательных путей, полиморфизм гена цитохром P450 незначителен в отношении клинических проявлений [33]. Транспортные белки играют важную роль в регуляции абсорбции, распределения и экскреции многих лекарств. Один из членов семейства транспортных белков (АТФ-зависимый транспортный белок) кодируется геном человека ABCB1, называемым также MDR1 (*multidrug resistance gene*). Этот ген кодирует специальную помпу – Р-гликопротеин 170, который располагается на апикальной поверхности лимфоцитов и клеток кишечного эпителия, активно

выводя при этом ГКС и другие лекарства из клеток-мишеней и снижая таким образом эффективность лекарств. Предполагается, что резистентность к иммуносупрессивной терапии связана с тем, что препараты (ГКС, циклоспорин), являясь субстратом MDR1, "выкачиваются" из клеток-мишеней этой помпой. Недавно было показано, что специфические ингибиторы MDR1-помпы (PSC 833) значительно повышают внутриклеточный уровень ГКС и циклоспорина в Т-лимфоцитах и клетках кишечного эпителия. Высокий уровень экспрессии MDR1 обнаружен в надпочечниках и нормальных Т-лимфоцитах – это свидетельствует о том, что MDR1 может играть роль защитника лимфоидных клеток от ГК-индуцированного апоптоза. В этом видится физиологическая роль Р-гликопротеина 170 в транспорте ГКС. Существуют доказательства того, что MDR1 ингибиторы могут использоваться в терапевтических целях для преодоления глюкокортикоидной резистентности [34].

На кафедре госпитальной терапии имени акад. М.В. Черноруцкого совместно с отделом молекулярно-генетических технологий НИЦ ГОУ ВПО СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова проводится исследование, одной из задач которого является определение частоты полиморфизма C3435T гена MDR1 и C590T гена IL4 у больных БА в зависимости от степени тяжести заболевания. Нами было обследовано 55 пациентов с БА, не связанных узлами родства, из них 27 (49 %) человек с тяжелым течением БА и 28 (51 %) человек со средней степенью тяжести заболевания. Генотипирование проводили с использованием технологии ПЦР и анализа длины рестрикционных фрагментов.

В результате проведенных исследований показано, что среди пациентов с тяжелой БА ген MDR1 в гетерозиготном варианте генотипа (C/T) встречался в 48 % случаев ($n = 13$), тогда как в группе больных БА средней тяжести только у 9 (32 %) пациентов. У гетерозигот (C/T) гена MDR1 чаще встречалось носительство "агрессивного" аллеля Т (C/T и Т/Т) гена IL4 – в 35 % случаев ($n = 12$), тогда как у лиц с генотипом ТТ гена MDR1 только в 26 % случаев ($n = 9$) определялось носительство Т-аллеля гена IL4. Однако у гомозигот (C/C) гена MDR1 носительство генотипа C/C гена IL4 наблюдалось у 48 % ($n = 5$) больных, а у гомозигот по мутации (Т/Т) гена MDR1 у 9 (29 %) пациентов определялось носительство аллеля Т гена IL4 ($\chi^2 = 8,79$; $p = 0,0030$). Следует отметить, что у больных с генотипом C/T встречаемость остеопороза и синдрома Иценко–Кушинга (как осложнения гормональной терапии) была достоверно выше ($1,45 \pm 0,10$), чем у гомозигот по Т/Т ($1,07 \pm 0,07$; $p < 0,05$). Доза таблетированных ГКС и длительность глюкокортикоидной терапии за период заболевания были достоверно больше у носителей Т-аллеля гена IL4 ($8,70 \pm 1,28$ года), чем у больных с генотипом C/C ($5,61 \pm 0,85$ года); $p < 0,05$. Оказалось, что стаж курения был также достоверно больше у этой группы лиц ($5,33 \pm 1,86$ и $1,19 \pm 0,85$ года; $p < 0,05$). Более высокие значения ОФВ₁ ($67,94 \pm 4,15$ %) были выявлены у гомозигот (C/C), по срав-

нению с пациентами — носителями аллеля Т гена IL4 ($62,48 \pm 3,40\%$; $p < 0,05$).

Таким образом, нами впервые выявлена ассоциация полиморфных вариантов гена MDR1 (C3435T) со степенью тяжести БА. Для пациентов с носительством полиморфизма гена MDR1 в гетерозиготном состоянии (СТ) характерно более тяжелое течение БА, и у них более выражена склонность к развитию осложнений гормональной терапии, чем у больных гомозигот по (ТТ). Кроме того, выявлена ассоциация между аллелем С гена MDR1 (C3435T) и аллелем Т гена IL4 (C590T) у больных тяжелой БА.

Результаты исследования позволяют предположить наличие механизма генетического контроля в метаболизме и транспорте ГК, а также цитокинов. По-видимому, это определяет вариабельность "цитокинного профиля", изменение чувствительности клеток к кортикостероидам, потребность в ГКС, эффективность противовоспалительной терапии и развитие осложнений в результате применения глюкокортикоидной терапии. Результаты исследований фармакогеномики должны лечь в основу использования молекулярных методов выбора лекарственной терапии в клинической практике. Данные исследования позволят, на наш взгляд, выявить генетические маркеры терапевтической резистентности у больных БА, разработать принципы индивидуального подбора терапии и прогнозировать ответ на действие препаратов у пациентов с плохо контролируемым заболеванием.

Заключение

Таким образом, комплексное тестирование генов клеточных рецепторов, генов метаболизма лекарств, генов "лекарственных мишеней", в том числе и генов внешней среды с позиции фармакогенетики позволит выявить маркерные профили для дифференциальной диагностики различных фенотипов тяжелой БА. Однократное определение генотипа пациента при выборе лекарственной терапии БА является важным преимуществом молекулярно-генетического исследования. В перспективе, разработанный с позиции фармакогенетики алгоритм может быть рекомендован для широкого практического применения, включая амбулаторный этап. Возможность прогнозирования эффективности терапии у больных БА на основе комплекса фармакогенетических исследований также является важным аспектом с позиции фармакоэкономики. Фармакогенетические направления исследований позволят в самом ближайшем будущем разработать более совершенные подходы к изучению механизмов и повышению эффективности лекарственной терапии тяжелой БА. Новые алгоритмы дадут возможность прогнозировать клиническое течение БА и определять индивидуальную чувствительность пациента к различным фармакологическим препаратам (ГКС, β_2 -агонистам, антилейкотриеновым препаратам), а также существенно расширить индивидуальную противовоспалительную терапию с оптимальным соотноше-

нием "эффективность—безопасность". Таким образом, можно будет подбирать индивидуальную дозировку различных лекарств и приблизиться к решению основной задачи фармакогенетики — созданию схемы индивидуального лечения пациента.

Литература

1. Global Initiative for Asthma. Workshop report [Электронный ресурс], 2006. Доступ: <http://www.ginasthma.com/download.asp?intId=217>
2. Wechsler M.E., Elliot I. How pharmacogenomics will play a role in the management of asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 2005; 172: 12–18.
3. Мазуров В.И., Шавловский М.М. Диагностическое и прогностическое значение эндогенных факторов риска. *Мед. акад. журн.* 2006; 6 (1): 73–83.
4. Середенин С.Б. Лекции по фармакогенетике. М.: Медицинское информационное агентство; 2004.
5. Rosenwasser L., Klemm J.D., Klemm J.M. et al. Association of asthmatic steroid intensivity with an IL-4 gene promoter polymorphism. *J. Allergy Clin. Immunol* 2001; 107: 235.
6. Freidin M.V., Kobayakova O.S., Ogorodova L.M. et al. Association of polymorphisms in the human IL4 and IL5 genes with atopic bronchial asthma and severity of the disease. *Comparative Func. Genom.* 2003; 4: 346–350.
7. Graves P.E. A cluster of seven tightly linked polymorphisms in the IL-13 gene is associated with total serum IgE levels in three populations of white children. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000; 105 (3): 506–513.
8. Saito A. Potential action of IL-4 and IL-13 as fibrogenic factors on lung fibroblasts in vitro. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2003; 132 (2): 168–176.
9. Ito K., Chung K.F., Adcock I.M. Update on glucocorticoid action and resistance. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 117 (3): 522–543.
10. Holgate S.T., Davies D.E., Powell R.M. et al. Local genetic and environmental factors in asthma disease pathogenesis: chronicity and persistence mechanisms. *Eur. Respir. J.* 2007; 29: 793–803.
11. Evans W.E., Johnson J.A. Pharmacogenomics: the inherited basis for interindividual differences in drug response. *J. Annual. Rev. Genomics Hum. Genet.* 2001; 2: 9–39.
12. Palmer L.J., Silberman E.S., Weiss S.T. et al. Pharmacogenetics of asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 165 (7): 861–866.
13. Scott M.G., Swan C., Wheatley A.P. et al. Identification of novel polymorphisms within the promoter region of the human β_2 -adrenergic receptor gene. *Br. J. Pharmacol.* 1999; 126: 841–844.
14. Thakkinstant A., McEvoy M., Minelli C. et al. Systematic review and meta-analysis of the association between β_2 -adrenoreceptor polymorphisms and asthma. *Am. J. Epidemiol.* 2005; 162: 201–211.
15. Lima J.J., Thomason D.B., Mohamed M.H. et al. Impact of genetic polymorphisms of the β_2 -adrenergic receptor on albuterol bronchodilator pharmacodynamics. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1999; 65: 519–525.
16. Martinez F.D., Graves P.E., Baldini M. et al. Association between genetic polymorphisms of the β_2 -adrenoceptor and response to albuterol in children with and without a history of wheezing. *J. Clin. Invest.* 1997; 100: 3184–3188.
17. Drysdale C., McGraw D.W., Stack C. et al. Complex promoter and coding region β_2 -adrenergic receptor haplotypes alter receptor expression and predict in vivo responsiveness. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 2000; 97: 10483–10488.

18. Zhang G., Hayden C.M., Khoo S-K. *et al.* β_2 -adrenoreceptor polymorphisms and asthma phenotypes: interactions with passive smoking. *Eur. Respir. J.* 2007; 30: 48–55.
19. Drazen J.M., Yandava C.N., Dube L. *et al.* Pharmacogenetic association between ALOX5 promoter genotype and the response to anti-asthma treatment. *Nat. Genet.* 1999; 22: 168–170.
20. Silverman E.S., Drazen J.M. Genetic variations in the 5-lipoxygenase core promoter. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 77–80.
21. Bray P.J., Cotton R.G.H. Variations of the human glucocorticoid receptor gene NR3C1: Pathological and in vitro mutations and polymorphisms. *J. Human. Mutation* 2003; 21 (6): 557–568.
22. Huizenga N.A., Koper J.W., De Lange P. *et al.* A polymorphism in the glucocorticoid receptor gene may be associated with and increased sensitivity to glucocorticoids in vivo. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998; 83: 144–151.
23. Hawkins G.A., Amelung P.J., Richard S. *et al.* Identification of Polymorphisms in the Human Glucocorticoid Receptor Gene (NR3C1) in a Multi-racial Asthma Case and Control Screening Panel. *J. DNA Seq.* 2004; 15 (3): 167–173.
24. Kunz S., Sandoval R. Identification of a Novel Glucocorticoid Receptor Mutation in Budesonide-Resistant Human Bronchial Epithelial Cells. *J. Mol. Endocrinol.* 2003; 17 (12): 2566–2582.
25. Papi A. Investigating the steroids and long- acting beta2-agonists combination: why do we need more? *Eur. Respir. J.* 2004; 23: 501–502.
26. Tantisira K.G., Lake S., Silverman E.S. *et al.* Corticosteroid pharmacogenetics: association of sequence variants in CRHR1 with improved lung function in asthmatics treated with inhaled corticosteroids. *Hum. Mol. Genet.* 2004; 13: 1353–1359.
27. Silverman E.S., Breault D.T., Vallone J. *et al.* Corticotropin-releasing hormone deficiency increases allergen-induced airway inflammation in a mouse model of asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 114: 747–754.
28. Hall I.P. Pharmacogenetics, pharmacogenomics and airway disease. *J. Respir. Res.* 2002; 13 (1): 10.
29. Okamoto K., Tanaka H., Ogawa H. *et al.* Redox- dependent regulation of nuclear import of the glucocorticoid receptor. *J. Biol. Chem.* 1999; 274: 10363–10371.
30. Baraldi E., Ghiso L., Piovan V., Carraro S. *et al.* Increased exhaled 8-isoprostan in childhood asthma. *Chest* 2003; 124: 25–31.
31. Rangasamy T., Guo J., Mitzner W.A. *et al.* Disruption of Nrf2 enhances susceptibility to severe airway inflammation and asthma in mice. *J. Exp. Med.* 2005; 202: 47–59.
32. Баранов В.С., Баранова Е.В., Иващенко Т.Э., Асеев М.В. Геном человека и гены "предрасположенности": Введение в предективную медицину. СПб: Интермедика; 2000.
33. Evans W.E., McLeod H.L. Pharmacogenomics – drug desposition, drug targ effects. *N. Engl. Med.* 2003; 348 (6): 371–375.
34. Farrell R.J., Kelleher D.B. Glucocorticoid resistance in inflammatory bowel disease. *J. Endocrin.* 2003; 178: 339–346.

Поступила 25.04.08
© Коллектив авторов, 2008
УДК 616.248-092