

УДК 616.1/6-036-07-08  
УКПП  
№ держреєстрації 0116U004046  
Інв. №

Міністерство освіти і науки України  
Сумський державний університет (СумДУ)  
40007, м. Суми, вул. Римського-Корсакова, 2; тел. (0542) 64 04 99

ЗАТВЕРДЖУЮ  
Проректор з наукової роботи  
д-р. фіз.-мат. наук, професор  
М. Чорноус



ЗВІТ  
ПРО НАУКОВО-ДОСЛІДНУ РОБОТУ  
**ГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ОСОБЛИВОСТЕЙ ПЕРЕБІГУ  
ТА ЛІКУВАННЯ ХВОРОБ ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ**  
(остаточний)

Керівник НДР  
Зав. кафедри внутрішньої медицини  
з центром респіраторної медицини,  
д.мед.н., професор

Л.Н. Приступа

2020

Рукопис закінчено 10 грудня 2020 р.

Результати цієї роботи розглянуті науковою радою СумДУ, протокол № від 23.12.2020 р.

## РЕФЕРАТ

Звіт про НДР: 52 с., 1 рис., 138 джерел.

**Ключові слова:** бронхіальна астма, гіпергомоцистеїнемія, ефективність лікування, неалкогольна жирова хвороба печінки, поліморфізм генів, цукровий діабет 2-го типу

**Об'єкт дослідження** – бронхіальна астма, неалкогольна жирова хвороба печінки у поєднанні із цукровим діабетом 2-го типу.

**Мета роботи** – підвищення ефективності ведення хворих на бронхіальну астму залежно від Gln27Glu-поліморфізму гена  $\beta_2$ -адренергічних рецепторів шляхом додавання тіотропію броміду до лікування інгаляційними кортикостероїдами (іКС) та бета-агоністами тривалої дії (БАТД), а також оптимізація тактики лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу шляхом корекції гіпергомоцистеїнемії залежно від C677T поліморфізму гена метилентетрагідрофолатредуктази (МТГФР).

**Методи дослідження** – загальноклінічні, лабораторні, інструментальні, антропометричні, медико-генетичні та статистичний аналіз.

**Результати НДР** впроваджено у практичну діяльність закладів охорони здоров'я України: у роботу пульмонологічного відділення Комунального закладу Сумської обласної ради «Сумська обласна клінічна лікарня», відділень терапевтичного профілю Комунальних закладів «Чернівецька обласна клінічна лікарня», «Івано-Франківська обласна клінічна лікарня» та «Запорізька обласна клінічна лікарня»; а також у навчальний процес на кафедрах внутрішньої медицини післядипломної освіти та сімейної медицини Медичного інституту Сумського державного університету, кафедрі внутрішньої медицини № 2 і клінічної імунології та алергології Харківського національного медичного університету, кафедрі факультетської терапії та ендокринології ДУ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», кафедрі внутрішньої медицини Буковинського державного медичного університету.

*Фрешман*

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ.....	4
ВСТУП.....	6
1 ГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ЗАХВОРЮВАНOSTІ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ ТА НЕАЛКОГОЛЬНУ ЖИРОВУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ.....	8
2 РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	14
ВИСНОВКИ.....	24
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	28
ПЕРЕЛІК ДЖЕРЕЛ ПОСИЛАННЯ .....	29

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ СИМВОЛІВ,  
ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ**

АГ	– артеріальна гіпертензія
АЛТ	– аланінамінотрансфераза
АСТ	– аспартатамінотрансфераза
АТ	– артеріальний тиск
БА	– бронхіальна астма
БАКД	– $\beta_2$ -агоністи короткої дії
БАТД	– $\beta_2$ -агоністи тривалої дії
ВШ	– відношення шансів
ГГЦ	– гіпергомоцистеїнемія
ДАТ	– діастолічний артеріальний тиск
ДІ	– довірчий інтервал
ІКС	– інгаляційні кортикостероїди
ІМТ	– індекс маси тіла
НАЖХП	– неалкогольна жирова хвороба печінки
НАСГ	– неалкогольний стеатогепатит
ОФВ <sub>1</sub>	– об'єм форсованого видиху за 1 секунду
ПШВ	– пікова швидкість видиху
САТ	– систолічний артеріальний тиск
ЦД	– цукровий діабет
MTHFR	– метилентетрагідрофолатредуктаза
MTRR	– метіонін-синтаза редуктаза
MTR	– метіонін-синтаза

## ВСТУП

Бронхіальна астма (БА), як і раніше, залишається однією з найбільш актуальних медико-соціальних проблем сучасності, що зумовлено великою поширеністю цього захворювання. На сьогодні у світі на БА хворіє близько 300 мільйонів осіб. В Україні захворюваність на БА становить 488,8 хворих на 100 тис. дорослого населення і щорічно вперше діагностується приблизно у 8 тис. осіб (Фещенко Ю. І., 2015, 2016).

БА належить до групи мультифакторіальних захворювань, етіологія та патогенез яких визначаються складною взаємодією факторів довкілля і генетичних (Kumar A. et al., 2014; GINA, 2016; Ernie H. C., 2016). Численні генетичні та епідеміологічні дослідження визначили роль поліморфних варіантів генів кортикостероїдного (КС) і  $\beta_2$ -адренергічного рецепторів, фактора некрозу пухлин- $\alpha$ , ферментів біотрансформації ксенобіотиків та ін. у розвитку БА (Liang S. Q. et al., 2014; Lima J. J. et al., 2015).

Особливе місце серед генів-кандидатів, що відіграють роль у розвитку БА, займають гени  $\beta_2$ -адренергічних рецепторів. Є дані щодо асоціації Gln27Glu-поліморфізму гена  $\beta_2$ -адренергічних рецепторів із розвитком (Marson F. A. et al., 2014), ступенем тяжкості (Louis R. et al., 2009; Pereira A. C. et al., 2010) та рівнем контролю БА (Carlos E. et al., 2014).

Цей поліморфізм є важливим генетичним маркером ефективності лікування БА, оскільки здатний змінювати функцію  $\beta_2$ -адренергічних рецепторів та впливати на відповідь на  $\beta_2$ -агоністи короткої і тривалої дії. Результати багатьох досліджень доводять зв'язок індивідуальної варіабельності відповіді на  $\beta_2$ -агоністи тривалої дії (БАТД) та розвитку толерантності до їх бронходилататорного ефекту із Gln27Glu-поліморфізмом гена  $\beta_2$ -адренергічних рецепторів (Wechsler M. et al., 2006; Fusco L. et al., 2013; Petrovic-Stanojevic N. et al., 2014), проте окремі наводять суперечливі дані (Martinez F. D. et al., 2007; Isaza C. et al., 2012).

В Україні не вивчали Gln27Glu-поліморфізм гена  $\beta_2$ -адренергічних рецепторів у хворих на БА, зокрема з урахуванням супутньої патології, а також зв'язок цього поліморфізму з розвитком, клінічним перебігом та ефективністю лікування.

З огляду на вищезазначене актуальними на сьогодні залишаються питання дослідження зв'язку Gln27Glu-поліморфного варіанта гена  $\beta_2$ -адренергічних рецепторів із розвитком та клінічними особливостями перебігу захворювання, а також модифікація лікування для підвищення ефективності контролю БА з урахуванням цього поліморфізму.

Із кожним роком у світі зростає зацікавленість стосовно неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП), що пов'язано із неабиякою поширеністю цього захворювання та накопиченням значної кількості інформації про патогенез і механізми її розвитку (Бабак О.Я., 2008, Драпкіна О.М., 2011, Івашкін Т.В., 2010). За медичною класифікацією хвороб 10-го перегляду НАЖХП відповідає шифру К 76.0 та разом із алкогольною хворобою печінки входить до рубрики «Жирова хвороба печінки». За даними ВООЗ, у світі нараховується більше 2 мільярдів (майже 30 % від загальної кількості населення) осіб із захворюваннями печінки, що набагато перевищує поширеність вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ), цукрового діабету (ЦД) та інших хронічних захворювань. Європейська асоціація з вивчення печінки (EASL, 2013 р.) повідомила, що розповсюдженість НАЖХП у загальній європейській популяції становить 2–44 та 42,6–69,5 % у людей із ЦД 2-го типу, а у людей із надмірною вагою – до 57–74 %. Поширеність НАЖХП у США сягає 46 % дорослого населення, із наявністю неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) – 12,2 % (Bellentani S., 2008, Williams, C.D., 2011). Середня тривалість життя хворих із НАЖХП менша, ніж у популяції. У загальній популяції патологія печінки є лише 13-ю основною причиною смерті, тоді як у пацієнтів із НАЖХП вона займає 3-тє місце [Adams L.A., 2005, Sanyal A.J., 2011]. Передбачуваний спочатку доброякісний перебіг жирової інфільтрації печінки може у подальшому призвести до такого небезпечного ускладнення, як цироз. Підтвердженням цього є збільшення кількості хворих на цироз печінки в Україні

(Фадєєнко Г.Д., 2014, Харченко Н.В., 2008) та смертність від його ускладнень – 30,1 на 100 тис. дорослого населення (Мамаєв С.Н., 2006).

Щорічне зростання захворюваності на НАЖХП спонукає науковців до дослідження всіх ланок патогенезу та причин виникнення стеатозу печінки. На сьогодні особливо ретельно починають досліджуватися поліморфізми генів, асоційованих з ожирінням, інсулінорезистентністю, ЦД, ішемічною хворобою серця та вплив їх асоціацій на розвиток і прогресування НАЖХП (Вдовиченко В.І., 2013). Знання особливостей генотипу хворих на НАЖХП необхідне для вибору найбільш оптимального та ефективного методу лікування. Одним із важливих та недостатньо вивчених механізмів розвитку і прогресування НАЖХП є підвищення вмісту гомоцистеїну в плазмі крові (Власенко А.В., 2013, Franco В.М., 2013). Завдяки наявності у своєму складі SH-групи гомоцистеїн має прооксидантні властивості: за підвищеного вмісту в крові він окиснюється та утворює вільні радикали, що індукують перекисне окиснення ліпідів, порушує виділення оксиду азоту ферментом NO-синтазою, змінює гомеостаз та активує запальні процеси у печінці через активацію нуклеарного фактору NF-κB [Расана Т, 2015, Williams К.Н., 2013]. В умовах гіпергомоцистеїнемії (ГГЦ) та постійної продукції вільних радикалів швидкість окиснення ліпідів підвищується, пошкодження мембран гепатоцитів та мітохондрій поглиблюється. ГГЦ у плазмі крові через зниження плазмової протеїніліпази провокує збільшення холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) та ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) у мембранах гепатоцитів (Звягинцева Т.Д., 2009).

Основною причиною ГГЦ є зниження активності ферментів, що забезпечують метаболізм гомоцистеїну внаслідок генетичних мутацій чи/або зниження рівнів вітамінів-кофакторів (Фетисова І.Н., 2007, Li X., 2015). Ключову роль у синтезі метіоніну з гомоцистеїну відіграє 5,10-метилентетрагідрофолатредуктаза (MTHFR), яка відновлює 5,10-метилентетрагідрофолат до 5-метилентетрагідрофолату, що є донатором метильної групи для реметилування гомоцистеїну. Відомо близько 20 мутацій гена MTHFR, що порушують функцію ферменту, але найвідомішим із них є

варіант, коли нуклеотид цитозин (С) у 677-й позиції замінений на тимін (Т), що призводить до заміни амінокислоти аланіну на валін. Такий поліморфізм MTHFR визначається як мутація С677Т. Іншим поширеним поліморфізмом у гені MTHFR є транзиція А1298С, при якій у 1298-й позиції гена азотиста основа аденозин (А) замінюється на цитозин (С), що призводить до заміни глютамінової кислоти на аланін у 429-й позиції в регуляторному домені ферменту (Kasapoglu B., 2015). У перетворенні гомоцистеїну на метіонін також беруть участь ферменти метіонін-синтаза (MTR) та метіонін-синтаза редуктаза (MTRR). Мутації в генах, що кодують ці ензими, також можуть призводити до підвищення концентрації гомоцистеїну плазми крові (Yang B, 2014).

З огляду на складність та неоднозначність питань виникнення й розвитку НАЖХП виникає необхідність у подальшому поглибленому вивченні патогенезу цього захворювання. Уточнення ролі гомоцистеїну у розвитку та прогресуванні стеатозу печінки та стеатогепатиту, розроблення підходів до корекції ГГЦ є актуальними проблемами внутрішньої медицини.



## 1 ГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ЗАХВОРЮВАНОСТІ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ, ОЖИРІННЯ ТА НЕАЛКОГОЛЬНУ ЖИРОВУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ У ПОЄДНАННІ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ

Генетичні дослідження у хворих на БА орієнтовані на виявлення варіантів генів, що пов'язані з розвитком і відіграють вирішальну роль у патофізіології захворювання та впливають на лікування [Псахье И. В., W. Moore, J. Bousquet].

За даними деяких авторів, кількість генів-кандидатів БА становить 1 900, і вона постійно зростає (табл. 1.1) [Сергеева Г. Р., Т. То, Stevens G. A.]. Вперше про зчеплення ділянки хромосоми 5q з БА повідомили М. Johnson та співавтори [Johnson M.]. За допомогою позиційного клонування виявлено 8 хромосомних локусів БА: 5q31.1-33, 6p12-21.2, 11q12-13, 12q14-24.1, 13q12-22, 14q11-12, 16p12.1-11.2 і Xq28/Yq12 [Фрейдин М. Б., Drysdale C. M.].

Численні асоціативні дослідження засвідчують, що в патогенезі БА бере участь безліч функціонально взаємозв'язаних генів, фенотипічний ефект яких залежить від факторів навколишнього середовища [Крючко Т. А., Фрейдин М. Б., Wang J. Y, Busse W. W.]. Істотна частина досліджень присвячена генам цитокінів, які відіграють вирішальну роль у розвитку алергічного запалення бронхів [Pukelsheim K., Izuhara Y., Shi X. H., Martinez-Aguilar N. E.].

Розвиток БА асоційований із різними поліморфними варіантами генів кортикостероїдного (КС),  $\beta_2$ -адренергічних рецепторів, фактора некрозу пухлин- $\alpha$ , ферментів біотрансформації ксенобіотиків та ін., що обумовлюють різні клініко-патогенетичні варіанти перебігу захворювання та проявляються клініко-функціональними особливостями й чутливістю до базисної терапії, включаючи  $\beta_2$ -агоністи та іКС [Минушкіна Л. О., Gaborec I. Yu., Kmyta V. V.].

Найбільш імовірним поясненням побічних ефектів від регулярного вживання  $\beta_2$ -агоністів є десенситизація  $\beta_2$ -адренергічних рецепторів – особливість багатьох мембран-асоційованих рецепторів [A. van Veen]. Механізм полягає в тому, що фермент кіназа здійснює фосфорилування  $\beta_2$ -адренергічних рецепторів у разі, якщо той тривалий час перебуває в комплексі з адреналіном, потім до

фосфорильованого рецептора приєднується  $\beta$ -арестин (він не дає можливості зв'язуватися з G-білком цього рецептора і передавати сигнал до аденілатциклази), активується процес ендоцитозу (рецептори вилучаються з плазматичної мембрани, де й відбувається його дефосфорильовання, потім він повертається назад, а  $\beta$ -арестин зв'язується з наступними молекулами фосфорильованими  $\beta_2$ -адренергічними рецепторами) [Telleria J.].

Кількість рецепторів, що знаходяться на поверхні клітини, залежить від балансу між формуванням нових рецепторів унаслідок підвищення активності гена  $\beta_2$ -адренергічних рецепторів. Тривала стимуляція рецептора призводить до зниження активності за рахунок фосфорильовання рецептора  $\beta$ -адренергічною рецепторною кіназою. Згодом рецептор може бути як повернутий на поверхню клітини, так і зруйнований спеціальними протеосомами. Інтерналізація рецептора найбільш добре вивчена з позиції формування ендосоми. Цей процес проходить декілька стадій, що передбачають: переміщення рецептора, який може бути зв'язаний з агоністом, інтерналізацію рецепторів з утворенням ранньої ендосоми (рецептосоми) та внутрішньоклітинне сортування ендосом для подальшого рециклу або їх деградації після злиття ендосоми з лізосомою.

Тимчасові варіації кількості рецепторів, доступних для зв'язування ліганда, є результатом переміщення рецепторів та їх синтезу. Сигнальна послідовність білка визначає його впізнавання і транспортування до апарату Гольджі, де білок піддається глікозилюванню. Крім впливу агоністів, відзначено, що експресія  $\beta_2$ -адренергічних рецепторів також може регулюватися впливом як про-, так і протизапальних медіаторів [Covolo T.].

Як симпатична, так і парасимпатична система впливає на органи й тканини, а також вони тісно взаємодіють. Парасимпатична система підтримує гладку мускулатуру бронхів у фізіологічному тонусі й регулює активність бронхіальних залоз, що продукують слиз. М-холінорецептори належать до групи рецепторів, з'єднаних з G-білком. У регуляції тонусу бронхів беруть участь три типи:  $M_1$ -холінорецептори (локалізовані в парасимпатичних гангліях ЦНС, альвеолярній стінці);  $M_2$ -холінорецептори (серце);  $M_3$ -холінорецептори

(розміщені безпосередньо в гладких м'язах бронхів та екзокринних залозах).  $M_1$ -,  $M_3$ -холінорецептори з'єднані з Gs-білком,  $M_2$  – з Gi-білком. Через  $M_1$ - і  $M_3$ -холінорецептори реалізується бронхоконстрикторний ефект парасимпатичної нервової системи.  $M_2$ -холінорецептори є ауторецепторами, а їх активація за механізмом зворотного зв'язку призводить до гальмування виділення ацетилхоліну з холінергічних волокон, обмежуючи бронхоконстрикторний ефект парасимпатичної стимуляції. У пацієнтів, які страждають на БА, відзначається дисфункція  $M_2$ -холінорецепторів, що пов'язують із можливим впливом вірусних інфекцій, еозинофільних білків та окиснювачів. З іншого боку, при БА підвищується активність симпатичної нервової системи. Стимуляція немієлінізованих волокон (аферентні волокна типу C, розміщені в ділянці бронхів та альвеол) призводить до виділення вільних нейропептидів, зокрема речовини P, що спричиняє збільшення секреції слизу та набряк слизової бронхів. Адренорецептори та холінорецептори не лише належать до однієї групи рецепторів, пов'язаних із G-білком, вони мають спільну первинну структуру, подібний розподіл в органах:  $M$ -холінорецептори переважно розміщені у великих і середніх бронхах,  $\beta$ -адренорецептори – в дрібних. Тонус дихальних шляхів підтримується при дії ацетилхоліну на  $M_3$ -холінорецептори.  $M_2$ -холінорецептори можуть сприяти скороченню гладкої мускулатури, обмежуючи адренергічне розслаблення, інгібуючи активізовані  $\beta_2$ -адренорецептори, незважаючи на зменшення виділеного ацетилхоліну.  $\beta$ -адренорецептори, що знаходяться на пресинаптичній мембрані, антагоністично впливають на виділення ацетилхоліну, а активація постсинаптичних мембран призводить до бронходилатації. Таким чином, активація парасимпатичної нервової системи спричиняє виділення ацетилхоліну в синапс, що діє на постсинаптичні  $M_1$ - і  $M_3$ -холінорецептори, що призводить до розвитку бронхоконстрикції. Отже, досягти бронходилатації можна двома шляхами: стимуляцією  $\beta_2$ -адренорецепторів та блокуванням  $M_1$ - та  $M_3$ -рецепторів [Johnson M.].

Відомо, що в пацієнтів із неконтрольованою БА в результаті тривалого перебігу захворювання з часом розвиваються органічні зміни в стінці бронхів,

приєднується необоротна обструкція, посилюється вплив парасимпатичної вегетативної нервової системи. Тим самим зворотна бронхіальна обструкція при БА, викликана констрикцією великих та середніх бронхів і гіперсекрецією слизу, може бути ефективно усунена та попереджена за рахунок призначення антихолінергічних препаратів, що є конкурентними антагоністами ацетилхоліну. Найбільш відомим холінолітиком тривалої дії, застосовуваним при бронхообструктивній патології, є тіотропію бромід. Цей препарат є високоселективним щодо  $M_1$ - та особливо  $M_3$ -рецепторів, що забезпечує більшу ефективність та кращий профіль безпеки [Bateman E.].

Ген  $\beta_2$ -адренергічних рецепторів був клонований уперше в 1987 році Kobilka та співавторами. Він не містить інтронів ні в кодуєчій його частині, ні в нетрансльованих послідовностях. Ген  $\beta_2$ -адренергічних рецепторів кодує амінокислотну послідовність із 413 амінокислотних залишків. Поліпептидний ланцюжок під час процесингу перетворюється на білок, що складається із 7 кластерів гідрофобних амінокислот, це дозволяє віднести його до окремого суперсімейства рецепторів, зчеплених із G-білками. Амінокислоти з гідрофобним ядром, що відіграють важливу роль у зв'язуванні з лігандом, розміщені в третьому, четвертому і п'ятому трансмембранних доменах [Asanov A. Y.].

Останніми роками велику увагу приділяють генетичному поліморфізму  $\beta_2$ -адренергічних рецепторів. Заміна їх амінокислотної послідовності спричиняє зміну функціональних властивостей рецепторів. Ідентифікували 9 поліморфізмів у кодуєчій частині гена  $\beta_2$ -адренергічних рецепторів. Було показано, що один із цих поліморфізмів, Val34Met, не впливає на функціональні особливості рецептора, тому подальші дослідження зосередили на трьох замінах – Arg16Gly, Gln27Glu, Thr164Ile. Найбільш вивченим та поширеним є поліморфізм з амінокислотою заміною Gln27Glu, яка спричиняє зниження кількості рецепторів на поверхні бронхів після взаємодії з  $\beta_2$ -агоністами та сприяє розвитку бронхіальної гіперреактивності [Федорова Ю. Ю., Lima J. J., Lipworth B. J., Lima J. J.].

Функціонування  $\beta_2$ -адренергічних рецепторів багато в чому залежить від цілісності структури її амінокислотної послідовності. Мутації гена

$\beta_2$ -адренергічних рецепторів, що призводять до зміни амінокислотної послідовності білка, можуть спричиняти значні конформаційні та структурні зміни, які порушують функціонування рецептора і прискорюють агоніст-залежну деградацію  $\beta_2$ -адренергічних рецепторів [Васьковский Н. В., Фрейдин М. Б., Turki J., Thakkinstian A.].

Дослідження частоти генотипів за Gln27Glu-поліморфізмом гена  $\beta_2$ -адренергічних рецепторів у Бразилії показало, що Gln27Gln-генотип у хворих на БА та в групі контролю спостерігався у 29 та 46,6 %, Gln27Glu-генотип – у 7,8 та 41 %, а Glu27Glu-генотип – у 63,2 та 12,4 % ( $p < 0,05$ ) [Marson F. A.]. Тобто носії Glu27Glu-генотипу за Gln27Glu-поліморфізмом гена  $\beta_2$ -адренергічних рецепторів частіше траплялися у хворих на БА порівняно з контролем ( $p < 0,05$ ).

Хаїтов Н. М. та співавт. (2006), проаналізувавши частоту алелів за Gln27Glu-поліморфізмом гена  $\beta_2$ -адренергічних рецепторів в узбецькій популяції, встановили, що частота Gln27-алеля в групі контролю та у хворих на БА становила 70,3 та 76,7 %, а Glu27-алеля – 29,7 та 23,3 % ( $\chi^2 = 66,15$ ;  $p < 0,001$ ). Gln27Gln-генотип у групі контролю спостерігався у 44,6 %, Gln27Glu – у 51 %, а Glu27Glu – у 4,4 %; у хворих на БА – у 56,7; 40 та 3,3 % відповідно ( $\chi^2 = 40,2$ ;  $p < 0,001$ ) [Halitov N. M.]. Таким чином, серед хворих на БА узбецької національності була вища частота Gln27-алеля та Glu27Glu-генотипу за Gln27Glu-поліморфізмом гена  $\beta_2$ -адренергічних рецепторів порівняно з контролем.

У дослідженні Limsuwan T. et al. (2010) встановлено, що Arg19/Arg16/Gln27-гаплотип був частішим серед хворих на БА, ніж у групі контролю [162], а в дослідженні Fu W. P. et al. (2011) не виявлено істотних відмінностей у частоті генотипів та алелів для Arg19/Arg16/Gln27-поліморфізмів гена  $\beta_2$ -адренергічних рецепторів [Summer R.].

Zimiani de Paiva A. C. et al. (2014) довели, що Gln27Glu-поліморфізм гена  $\beta_2$ -адренергічних рецепторів пов'язаний із ризиком розвитку БА, оскільки Glu27Glu-генотип збільшував ризик виникнення захворювання (ВШ = 2,12; 95 % ДІ = 1,22–3,71;  $p < 0,05$ ) [A. C. Z. de Paiva]. Доведено також, що носії Gly16Gln27-

гаплотипу мають нижчий ризик виникнення БА (ВШ = 0,65; 95 % ДІ = 0,41–1,02;  $p = 0,049$ ) [Zhang X.].

У дослідженнях Liang S. Q. et al. (2014) встановлено асоціацію Gln27Glu-поліморфізму гена  $\beta_2$ -адренергічних рецепторів із ризиком виникнення БА в населення Південної Америки (ВШ = 1,75; 95 % ДІ = 1,17–2,69;  $p < 0,05$ ) [Liang S. Q.]. Носії Glu27Glu-генотипу мали в 1,75 рази вищий ризик виникнення БА, ніж носії Gln27Glu-генотипу за Gln27Glu-поліморфізмом гена  $\beta_2$ -адренергічних рецепторів. На відміну від одержаних результатів у дослідженнях Hopes E. et al. (1998) у хворих на БА з Шотландії було виявлено, що Gln27Glu-генотип Gln27Glu-поліморфізму гена  $\beta_2$ -адренергічних рецепторів імовірно знижував ризик розвитку БА (ВШ = 0,73; 95 % ДІ = 0,58–0,87;  $p < 0,05$ ) [Hopes E.]. Zhong L. et al. (2011) не виявили істотних відмінностей щодо частоти генотипів та алелів для трьох Arg19/Arg16/Gln27-поліморфізмів гена  $\beta_2$ -адренергічних рецепторів між хворими на БА та групою практично здорових осіб [Zhong L.].

Зважаючи на суперечливі дані щодо частоти генотипів та ризику розвитку БА в різних популяціях залежно від Gln27Glu-поліморфізму гена  $\beta_2$ -адренергічних рецепторів, ця проблема залишається актуальною і становить інтерес для подальших наукових досліджень.

У літературі надається велике значення зв'язку поліморфних варіантів rs1042714 (Gln27Glu) гена  $\beta_2$ -адренергічних рецепторів із ступенем тяжкості та рівнем контролю БА. Отримані результати мають суперечливий характер: деякі клінічні дослідження підтверджують асоціацію зазначеного поліморфізму зі ступенем тяжкості та рівнем контролю БА [Fedorova Yu., D'Amato M., A. C. Z. de Paiva, Haitov N. M., Melanie C.], інші – заперечують наявність цього зв'язку [Rebordosa C., Migita O., Santillan A. A.].

У російській популяції частота Gln27Glu-генотипу (37,0 %) за Gln27Glu-поліморфізмом гена  $\beta_2$ -адренергічних рецепторів у хворих із тяжким перебігом БА була нижчою порівняно з такою у хворих із перебігом середньої тяжкості та легким перебігом. Glu27Glu-генотип за Gln27Glu-поліморфізмом гена  $\beta_2$ -адренергічних рецепторів спостерігався у 20,8 % групи контролю та в 22,2 %

хворих на БА з тяжким перебігом ( $p = 0,047$ ). Частота Gln-алеля за Gln27Glu-поліморфізмом гена  $\beta_2$ -адренергічних рецепторів була вищою у хворих із легким перебігом БА, ніж у групі контролю (0,750 та 0,547;  $p = 0,049$ ) [Haitov N. M.]. Отримані дані збігаються з результатами досліджень в європейській популяції, де була виявлена асоціація поліморфних варіантів Gln27Glu-гена ADRB<sub>2</sub> із тяжкістю перебігу БА [Ober C. , Hellstron J. M., Ernie H. C.]. Gln27Glu-генотип за Gln27Glu-поліморфізмом гена  $\beta_2$ -адренергічних рецепторів частіше спостерігався у пацієнтів із терапієрезистентною БА (26,2 %) порівняно з БА, чутливою до терапії (9,6 %) [Fedorova Yu.].

D'Amato M. і співавт. (1998) провели популяційне дослідження на великій етнічній гомогенній вибірці з використанням метахолінового тесту і визначення Gln27Glu-поліморфізму гена  $\beta_2$ -адренергічних рецепторів, яке показало асоціацію Gln27Glu-поліморфізму з бронхіальною гіперреактивністю [D'Amato M.]. Це дослідження дозволяє зробити висновок про те, що Gln27Glu-поліморфізм гена  $\beta_2$ -адренергічних рецепторів впливає на патогенез БА.

Raiva A. C. Z et al. (2014) встановили, що Gln27Glu-поліморфізм гена  $\beta_2$ -адренергічних рецепторів був пов'язаний із наявністю БА та її тяжкістю [A. C. Z. de Paiva], а дослідження Marson F. A. et al. (2014) довели, що Gln27Glu-генотип за Gln27Glu-поліморфізмом гена ADRB<sub>2</sub> асоційований із БА тяжкого ступеня [Marson F. A.].

Згідно з даними Santillan A. A. et al. (2003) Gln27Glu-генотип за Gln27Glu-поліморфізмом гена  $\beta_2$ -адренергічних рецепторів не асоційований із БА середньої тяжкості, але наявність глутаміну в 27-й позиції посилює бронхіальну гіперреактивність [Santillan A. A.].

Останніми роками спостерігається зниження контролю БА, незважаючи на проведення численних клінічних досліджень для вдосконалення терапевтичного підходу до лікування БА. Наприклад, у Європі з 2006 до 2010 р. відзначено зниження контролю БА на 16 %, а в Російській Федерації з 2010 до 2013 р. – на 23,0 % [Demoly P.]. Мета GINA полягає в забезпеченні повного контролю БА, підвищенні якості життя пацієнтів та абсолютної їх адаптації в соціумі за рахунок

індивідуального підбору лікування з мінімальною побічною дією [<http://www.ginasthma.org>].

Досягнення повного контролю БА на сьогодні є основною метою лікування. Так, за даними GINA (2016), приблизно у 25,0 % пацієнтів із БА перебіг залишається неконтрольованим [<http://www.ginasthma.org>].

Існує цілий ряд факторів, унаслідок яких контроль над БА залишається недосяжним для значної кількості пацієнтів: низький комплайнс лікування, неправильне технічне використання інгаляторів та розвиток резистентності до базисної терапії іКС, БАКД, БАТД, антагоністами лейкотрієнових рецепторів. Ці зміни можуть відбуватися за рахунок зниженої експресії відповідних рецепторів унаслідок того чи іншого генетичного поліморфізму [Belevsky A. S., Kazani S., Kotani Y.]. Згідно з літературними даними Gln27Glu-поліморфізм гена  $\beta_2$ -адренергічних рецепторів спричиняє зниження кількості рецепторів на поверхні клітин бронхів після взаємодії з  $\beta_2$ -агоністами та сприяє розвитку бронхіальної гіперреактивності [Shah N., Ortega V. E., Drazen J. M., Evans D.].

Однією з причин неконтрольованого перебігу БА є Gln27Glu-поліморфізм гена  $\beta_2$ -адренергічних рецепторів [Васьковський Н. В., Чучалина А. Г., Carlos E., Qiu Y. Y.]. Відомо, що Gln27Glu-поліморфізм гена  $\beta_2$ -адренергічних рецепторів пов'язаний зі зміною показників функції зовнішнього дихання, зокрема хворі-носії Glu27Glu-генотипу мали нижчі показники ОФВ<sub>1</sub> порівняно з носіями Gln27Glu-генотипу за Gln27Glu-поліморфізмом гена  $\beta_2$ -адренергічних рецепторів [Zhang X.]. Доведено також, що Gly16Gln27-гаплотип був пов'язаний із вищими показниками ОФВ<sub>1</sub>, а Arg16Glu27-гаплотип – із нижчими показниками ОФВ<sub>1</sub> (ВШ = 0,86; 95 % ДІ = 0,69–1,07; p = 0,163) [A. C. Z. de Paiva, A-Balushi K., Cichy M., Turner S. W.].

Асоціацію 27Gln-алеля за Gln27Glu-поліморфізмом гена  $\beta_2$ -адренергічних рецепторів із вищими показниками ОФВ<sub>1</sub> та меншою кількістю госпіталізацій у таїландській популяції встановлено у дослідженнях Limsuwan T. et al. (2010) [Limsuwan T.]. Contopoulos-Ioannidis D. G. et al. (2005) довели, що частота нападів утрудненого дихання при БА вища у носіїв Glu27Glu-генотипу



порівняно з Gln27Glu-генотипом за Gln27Glu- поліморфізмом гена  $\beta_2$ -адренергічних рецепторів [Contopoulos-Ioannidis D. G.].

Проте в окремих дослідженнях не виявлено зв'язку бронхіальної гіперреактивності, тяжкості перебігу захворювання, функції зовнішнього дихання, рівня контролю із Gln27Glu-поліморфізмом гена  $\beta_2$ -адренергічних рецепторів [Kauffmann F., Scott M., Li H.].

Таким чином, згідно із сучасними поглядами внесок генетичної детермінації в розвиток та перебіг бронхіальної астми досягає 40–60 % від усіх чинників ризику, а розроблення та впровадження в клінічну практику стандартів діагностики й лікування з урахуванням генетичних поліморфізмів є одними з пріоритетних завдань.

В Україні на цей час таких досліджень не проводили, тому актуальним є дослідження зв'язку (rs1042714) Gln27Glu-поліморфізму гена  $\beta_2$ -адренергічних рецепторів із рівнем контролю та тяжкістю перебігу БА.

Поліморбідність є однією з особливостей сучасної клініки внутрішніх хвороб, а артеріальна гіпертензія (АГ) та БА залишаються дуже поширеними захворюваннями серед дорослого населення розвинених країн. За даними різних дослідників, приблизно у 30 % хворих на БА діагностується супутня АГ. Відомо, що поєднання декількох захворювань призводить до погіршення стану пацієнта, що істотно змінює клінічну картину [Summer R., Barsukov A. B., Kumar A., Busse W. W., Covolo L., Pereira A. C.]. Причому в багатьох хворих на БА саме патологія серцево-судинної системи значною мірою визначає прогноз життя та працездатності [Schanen J.]. Пацієнти з БА, надлишковою масою тіла, тяжким перебігом захворювання та/або недостатнім рівнем контролю БА можуть формувати групу ризику за розвитком АГ [Miloslavskij D. K.]. БА в поєднанні з АГ має свої особливості, зумовлені взаємним впливом цих патологічних станів на системну та центральну гемодинаміку, а також – спільні генетичні чинники, пов'язані з множинністю ефектів генів (генетичним плейоморфізмом). Саме з цієї причини гени, пов'язані з одним захворюванням, можуть також спонукати до

виникнення іншого захворювання [Majdannik V. G., To T., Celujko V. I., Bousquet J., Castellano M., Mansur A. J., Sotoodehnia N.].

Симпатична нервова система відіграє важливу роль у регуляції АГ. Про важливість генетичної складової патогенезу захворювання свідчить велика кількість досліджень. За різними оцінками, АГ генетично зумовлена у 30 % хворих [Ческидова Н. Б., Beason T. S., Spichkina V. L., Wallerstedt S. M., Weilera Z., Nahntow I., Snieder H., Huang G.].

Дослідження Komara M. et al. (2014) в Малайзії асоціації Gln27Glu-поліморфізму гена ADRB<sub>2</sub> з АГ показали, що частота Gln27Gln-, Gln27Glu- та Glu27Glu-генотипів за Gln27Glu-поліморфізмом гена  $\beta_2$ -адренергічних рецепторів у хворих на АГ була 1,9; 41,1 та 68 %, а в контролі – 32; 56 та 12 % відповідно ( $p < 0,05$ ). У цьому дослідженні Gln27Glu-поліморфізм, а саме Glu27Glu-генотип був асоційований із виникненням АГ [Komara M.].

У рамках Bergen Blood Pressure Study (2005) виявлено, що Glu27Glu-генотип гена  $\beta_2$ -адренергічних рецепторів спостерігався частіше в дітей, чії батьки страждали на АГ, ніж у дітей здорових батьків [Bousquet J.]. Arg16Gly/Gln27Gln-гаплотип у пацієнтів Швеції пов'язаний із високим рівнем САТ [Zateyshchikov D. A.].

Atia A. E. et al. (2014) не виявили істотних доказів цієї асоціації Glu27Glu-поліморфізму гена  $\beta_2$ -адренергічних рецепторів [Atia A.]. У дослідженні Scott M. et al. (1999) асоціації Arg16Gly- та Gln27Glu-генотипів з АГ також не виявлено [Scott M.]. Candy G. et al. (2007) довели, що у хворих немає істотного зв'язку з виникненням АГ та Glu27Glu-поліморфізмом гена  $\beta_2$ -адренергічних рецепторів [Candy G.]. Cui L. Y. et al. (2007) також не виявили будь-яких асоціацій Glu27Glu-генотипу за Gln27Glu-поліморфізмом гена  $\beta_2$ -адренергічних рецепторів із ризиком виникнення АГ (ВШ = 0,64; 95 % ДІ = 0,41–1,00) [Cui L. Y.].

БА та ожиріння через високу поширеність і медико-соціальну значущість належать до глобальних проблем охорони здоров'я. Аналіз популяційних досліджень індексу маси тіла в усьому світі [Lange L. A., Nanri H., Finucane M. M., Stevens G. A.] дозволив простежити не лише збільшення кількості осіб, хворих на

ожиріння, і констатувати «епідемію ожиріння», а й створити на цій основі рейтинг країн із максимальним поширенням ожиріння, перші місця серед яких займають Мексика – 32,8 %, та США – 31,8 %. Не менш значущою за поширеністю є й БА. Під час епідеміологічного дослідження БА виявлено частоти цієї патології. За даними звіту Всесвітньої організації боротьби з БА [J. Bousquet J.], країнами з найбільшою поширеністю БА є Великобританія – 18,4 %, та Нова Зеландія – 15,1 %.

Рівень захворюваності на БА останнім часом зріс серед дорослого населення, яке страждає на ожиріння, особливо серед жінок. Ожиріння є фактором, який сприяє розвитку БА, а також погіршує контроль захворювання, що підтверджується зниженням показників якості життя, обмеженнями в повсякденній діяльності, вираженістю ядухи і свистячого дихання, використанням лікарських препаратів для невідкладної допомоги, збільшенням позапланових візитів до лікаря, зверненням до відділень швидкої допомоги та госпіталізацією з приводу загострень [Tantisira K. G., Weiss S. T.]. Ожиріння не лише збільшує ризик розвитку БА, а й є чинником ризику персистенції й тяжкості її симптомів у дітей та дорослих [Naka I., Dixon A. E., Juel C. T., Carlos E.].

Механізми впливу ожиріння на розвиток БА включають вплив на дихальну функцію, ГЕРХ, розвиток і персистування запалення та спільні генетичні чинники [Boulet L. P., Iwamoto N., Szendrei B., Shore S. A.].

Специфічні ділянки людського геному, такі як хромосоми 5q, 6, 11q13 та 12q, пов'язані з виникненням БА та ожиріння. Хромосома 5q23-34 містить гени  $A\beta_2$ -адренергічних рецепторів і гени рецепторів КС, що відповідають за тонус дихальних шляхів, активність симпатичної нервової системи і в подальшому – за модуляцію запалення як при БА, так і при ожирінні [Arner P., Large V.].

Згідно з даними епідеміологічних досліджень у дорослих встановлено, що ожиріння передуює БА і майже вдвічі збільшує ризик її розвитку в чоловіків та жінок (ВШ = 1,92; 95 % ДІ = 1,43–2,59;  $p < 0,0001$ ) [Boulet L. P., Macho-Azcarate T., Kunnas T.].

Проведений метааналіз 18 досліджень засвідчив, що Gln27Glu-поліморфізм був пов'язаний із ризиком розвитку ожиріння в моделі гетерозиготного варіанта (Gln/Glu порівняно з Gln/Gln: ВШ = 1,16; 95 % ДІ = 1,04–1,30;  $p = 0,009$ ) та домінуючій моделі (Gln/Glu + Glu/Glu порівняно з Gln/Gln: ВШ = 1,2; 95 % ДІ = 1,00–1,44;  $p = 0,04$ ) [55]. У дослідженні Ishiyama-Shigemoto S. et al. (1999) теж встановлено, що частота Glu27Glu-генотипу була вдвічі вищою у хворих на ожиріння, ніж у групі контролю ( $p = 0,001$ ) [Ishiyama-Shigemoto S.].

Leite N. et al. (2015) довели, що Glu27-алель спостерігався частіше в групі хворих на БА з надлишковою масою тіла порівняно з пацієнтами з нормальною масою ( $p = 0,03$ ) [Leite N.]. Проте в інших дослідженнях встановлено асоціацію ожиріння з Gln/Gln-генотипом за Gln27Glu-поліморфізмом гена  $\beta_2$ -адренергічних рецепторів. Так, Маха Н. et al. (2008) показали, що частота гомозигот Gln/Gln була вищою в пацієнтів з ожирінням, які мали більшу концентрацію тригліцеридів, лептину та інсуліну, порівняно з гетерозиготами Gln/Glu та гомозиготами за основним алелем Glu/Glu [Dewar J. C.]. На відміну від попереднього дослідження Kortner В. та Wolf А. при визначенні частоти Gln27Glu-поліморфізму гена  $\beta_2$ -адренергічних рецепторів у пацієнтів із патологічним ожирінням та в групі контролю довели, що частота генотипу Glu/Glu була практично однаковою в обох групах (0,41 та 0,43 відповідно;  $p = 0,68$ ). Дослідники не довели ролі Gln27Glu-поліморфізму гена  $\beta_2$ -адренергічних рецепторів у розвитку патологічного ожиріння [Kortner В.].

Large V. et al. (1997) довели зв'язок Gln27Glu-поліморфізму гена  $\beta_2$ -адренергічних рецепторів із гендерними особливостями: жінки-носії Glu27Glu-генотипу мали у 2,1 рази вищий ризик розвитку ожиріння (ВШ = 2,09; 95 % ДІ = 1,17–3,74;  $p = 0,01$ ) порівняно з чоловіками [Large V.].

У дослідженні Hellström L. et al. (2008) виявлено позитивний зв'язок між ожирінням та Gln27Glu-поліморфізмом гена  $\beta_2$ -адренергічних рецепторів у жінок, у той час як у чоловіків – негативну кореляцію ( $p = 0,013$ ) [Hellström L.].

На відміну від попередніх дослідників Mori Y. та Kim-Motoyama H. (2009), досліджуючи вплив Gln27Glu-поліморфізму гена  $\beta_2$ -адренергічних рецепторів на розвиток ожиріння та розподіл підшкірного жиру, довели, що частота Glu/Glu-генотипу була значно вищою в чоловіків з ожирінням, ніж у жінок з ожирінням ( $p = 0,04$ ) [Mori Y.].

Унаслідок того, що результати генетичних досліджень залежать від кількості та гомогенності популяції, поліморфізм-залежні захворювання можуть спостерігатися в одному регіоні та бути відсутніми в іншому, особливо це стосується таких патологій, як АГ та ожиріння.

БА – це хронічне запальне захворювання дихальних шляхів, при неефективному лікуванні якого знижуються якість і тривалість життя пацієнтів [Agache I.]. Щорічно в світі реєструється до 120 тис. нових випадків захворювання [Reddel H. K.].

Відомо, що повний контроль (відсутність симптомів) БА досягається менше ніж у половини хворих, що зумовлено активністю запального процесу в дихальних шляхах на фоні недостатньої ефективності терапії БА [Belevsky A. S.].

Одним із препаратів базисної терапії БА є БАТД, що характеризуються вираженою бронхолітичною активністю та мінімальною кількістю небажаних побічних явищ при їх правильному використанні [Kazani S.].

Постійне застосування інгаляційних БАТД може призвести до розвитку толерантності (десенситизації) до них. Це пояснює зниження ефективності лікування і вимагає обмеження частоти застосування  $\beta_2$ -агоністів [Миронова Ж. А.]. Н. J. van der Woude et al. (2001) встановили, що на тлі регулярного застосування хворими на БА сальбутамолу відзначається зниження бронхолітичної дії [Н. J. van der Woude]. Десенситизація розвивається тривало, впродовж декількох днів або тижнів, на відміну від тахіфілаксії, що виникає дуже швидко й не пов'язана з функціональним станом рецепторів. Це пояснює зниження ефективності лікування і вимагає обмеження частоти застосування  $\beta_2$ -агоністів [Yates D. H., Tse S., Israel E.].

Фармакогеноміка пропонує індивідуальний підхід щодо лікування на основі генетичної інформації для підвищення ефективності лікарського засобу та/або для запобігання побічним ефектам [Trofimov V. I., Trofimov V. I., Cho S. H., Giannini V.]. Таким чином, виявлення генетичних варіантів можуть відігравати певну роль у відповіді на лікування.

Індивідуальну варіабельність відповіді на  $\beta_2$ -агоністи і розвиток толерантності до їх бронходилатаційного ефекту багато дослідників пов'язують із поліморфізмом генів  $\beta_2$ -адренергічних рецепторів. Істотно впливає на перебіг БА та ефективність лікування зміна амінокислотної послідовності  $\beta_2$ -адренергічних рецепторів, а саме поліморфізм Arg16Gly та Gln27Glu [Брянцева О. Н., Turner S., Lima J. J., Lipworth B. J., A. van Veen, Kotani Y., Lipworth B.]. Встановлено, що хворі, гомозиготні за Gln27Glu-поліморфізмом гена, швидко втрачають чутливість до  $\beta_2$ -агоністів та потребують корекції лікування [Wechsler M.].

Дослідження асоціації Gln27Glu-поліморфізму гена  $\beta_2$ -адренергічних рецепторів з ефективною лікуванням БА в праці Fuso L. et al. (2013) показало, що пацієнти, носії Glu27Glu-генотипу, мали нижчий рівень ОФВ<sub>1</sub> порівняно з вихідним рівнем, а в носіїв Gln27Gln- та Gln27Glu-генотипів, навпаки, рівень ОФВ<sub>1</sub> збільшувався на фоні покращання самопочуття після монотерапії формотеролом упродовж 4 тижнів ( $p > 0,05$ ) [Fuso L.]. В іншому дослідженні доведено, що хворі, які є носіями Gln27Gln-генотипу, краще реагували на комбінацію іКС із БАТД на відміну від носіїв Glu27Glu-генотипу [Petrovic-Stanojevic N.].

Результати дослідження Lipworth B. J. et al. (1999) показали, що бронхопротективна дія відбувалася з однаковою частотою у відповідь на БАТД та БАКД незалежно від Gln27Glu-поліморфізму гена  $\beta_2$ -адренергічних рецепторів [Lipworth B.]. Дослідження Isaza C. et al. (2012) також не виявили зв'язку між Gln27Glu-поліморфізмом гена  $\beta_2$ -адренергічних рецепторів та відповіддю на базисне лікування, змінами ОФВ<sub>1</sub> [Isaza C.]. Ніякого зв'язку не було виявлено також у дослідженні Martinez F. D. et al. (2007) між Gln27Glu-поліморфізмом гена ADRB<sub>2</sub> та відповіддю на формотерол [Martinez F. D.].

У дослідженні Park H. W. et al. (2009) було показано, що краща відповідь на 18 мкг тіотропію броміду у хворих на БА спостерігається за наявності Glu27Glu-генотипу за Gln27Glu-поліморфізмом гена  $\beta_2$ -адренергічних рецепторів [Park H. W.].

Bateman E. D. et al. (2011) довели, що тіотропію бромід може бути альтернативою БАТД у носіїв Glu27Glu-генотипу, оскільки він істотно поліпшує функцію легень порівняно з плацебо у хворих із неконтрольованим перебігом БА [Bateman E.].

Мутації гена  $\beta_2$ -адренергічних рецепторів у 27-му положенні обумовлюють більш тяжкий перебіг БА, знижуючи терапевтичну відповідь та прискорюючи процеси десенситизації рецепторів при призначенні  $\beta_2$ -агоністів [Taylor D. R., Mak J. C., Wechsler M.]. Даних досліджень у цьому напрямку в Україні не проводили, тому актуальним та доцільним є вивчення цієї проблеми.

## 2 РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проведене визначення розподілу Gln27Gln-, Gln27Glu-, Glu27Glu- генотипів за Gln27Glu-поліморфізмом гена  $\beta_2$ -адренергічних рецепторів у групі контролю та у хворих на БА показало, що в групі контролю частота Gln27Gln-генотипу була 68,4 %, Gln27Glu – 23,2 % та Glu27Glu – 8,4 %, а у хворих на БА – 52,3; 37,4 та 10,3 % відповідно ( $\chi^2 = 7,08$ ;  $p = 0,029$ ). У групі контролю частота Gln-алеля становила 80,0 %, Glu-алеля – 20,0 %, а у хворих на БА – 71,0 та 29,0 % ( $\chi^2 = 5,34$ ;  $p = 0,02$ ).

Дослідження ризику виникнення БА з використанням Glu27Glu-генотипу як референтного виявило, що в носіїв Glu27Glu-генотипу у 2,0 рази вищий ризик виникнення БА (ВШ = 1,99; 95 % ДІ = 1,14 – 3,47;  $p = 0,03$ ) порівняно з носіями Gln27Gln-генотипу.

За допомогою проведення аналізу розподілу генотипів за Gln27Glu-поліморфізмом гена  $\beta_2$ -адренергічних рецепторів залежно від ступеня тяжкості БА встановлено, що за наявності Gln27Gln-генотипу БА з легким перебігом була у 81,4 %, із перебігом середньої тяжкості – у 10,8 %, із тяжким перебігом – у 7,8 %; у носіїв Gln27Glu-генотипу – у 26,0; 68,5 та 5,5 %, а в носіїв Glu27Glu-генотипу – у 10,0; 20,0 та 70,0 % відповідно ( $p = 0,0001$ ). Отже, гомозиготи за основним алелем мали переважно легкий перебіг, а гомозиготи за мінорним алелем – тяжкий перебіг БА.

Розподіл генотипів за Gln27Glu-поліморфізмом гена  $\beta_2$ -адренергічних рецепторів залежно від рівня контролю БА показав, що за наявності Gln27Gln-генотипу контрольована БА була у 61,8 %, частково контрольована – у 29,4 %, неконтрольована – у 8,8 %; у носіїв Gln27Glu-генотипу – у 4,1; 89,0 та 6,9 %, а в носіїв Glu27Glu-генотипу – у 5,0; 10,0 та 85,0 %, відповідно ( $p = 0,0001$ ).

Аналіз рівня контролю за опитувальником ACQ-5 залежно від Gln27Glu-поліморфізму гена  $\beta_2$ -адренергічних рецепторів у хворих на БА дозволив виявити, що в носіїв Gln27Gln рівень контролю був вищим порівняно з носіями Gln27Glu-генотипу (за Манном – Уїтні  $p_1 < 0,001$ ), у носіїв Gln27Glu – порівняно із носіями



Glu27Glu-генотипу ( $p_2 < 0,001$ ). Отже, пацієнти з Glu27Glu-генотипом мали статистично значущо нижчий рівень контролю, ніж пацієнти із Gln27Gln- та Gln27Glu-генотипами за Gln27Glu-поліморфізмом гена  $\beta_2$ -адренергічних рецепторів.

Показник об'єму форсованого видиху за 1 секунду (ОФВ<sub>1</sub>) залежно від Gln27Glu-поліморфізму гена  $\beta_2$ -адренергічних рецепторів у хворих на БА мав статистично вірогідну відмінність ( $p = 0,001$  за Краскелом – Уоллісом): був вірогідно вищим у носіїв Gln27Gln порівняно з носіями Glu27Glu-генотипу (за Манном – Уїтні  $p_1 < 0,001$ ), а в носіїв Gln27Glu – порівняно з носіями Glu27Glu-генотипом ( $p_2 < 0,001$ ). Отже, пацієнти з Glu27Glu-генотипом мали статистично значимо нижчі показники ОФВ<sub>1</sub>, ніж пацієнти з Gln27Gln- та Gln27Glu-генотипами.

Проведенням статистичного аналізу для ідентифікації кластерів хворих на БА з використанням 15 змінних – клініко-інструментальних та анамнестичних параметрів (стать, вік, зріст, вага, індекс маси тіла, тривалість та початок захворювання, результати опитувальника АСQ-5, використання іКС та БАТД чи комбінації іКС із БАТД або оральних КС, дані спірометрії (ОФВ<sub>1</sub> %, ФЖЄЛ %, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЄЛ до та після інгаляцій сальбутамолу) ідентифіковано 3 кластери (А, В і С), відмінні між собою за віковим дебютом, гендерними особливостями, тяжкістю перебігу та рівнем контролю БА, ефективністю лікування. Встановлено, що найбільш несприятливий перебіг БА був у хворих кластера В, серед яких переважали жінки з раннім початком захворювання, вираженими обструктивними порушеннями ФЗД і неконтрольованим перебігом, незважаючи на приймання цими пацієнтами вищих доз іКС та БАТД порівняно з пацієнтами із кластерів А і С. Розподіл генотипів за Gln27Glu-поліморфізмом гена  $\beta_2$ -адренергічних рецепторів залежно від кластерів наведено на рисунку 1.

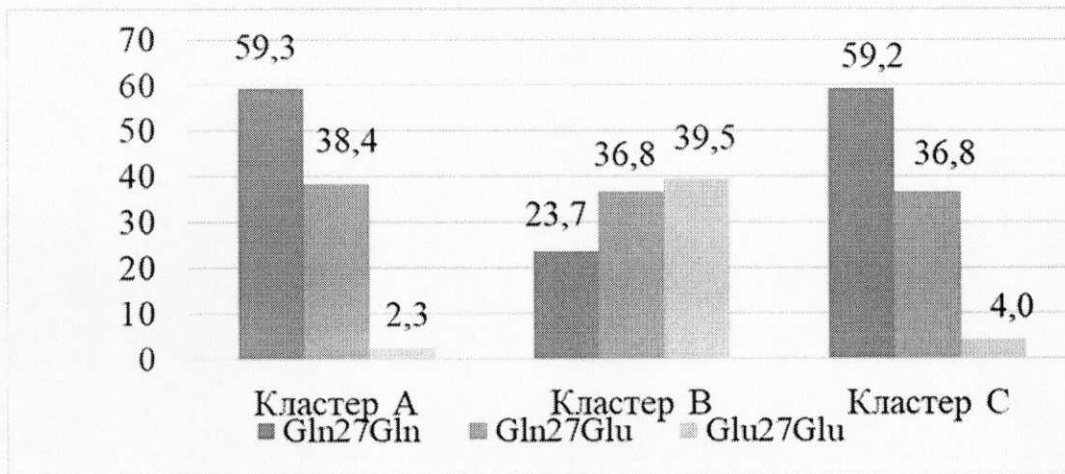


Рисунок 1 – Розподіл генотипів за Gln27Glu-поліморфізмом гена:  $\beta_2$ -адренергічних рецепторів у хворих на бронхіальну астму в кластерах А, В, і С

Отже, носії Glu27Glu-генотипу частіше траплялися серед хворих на БА з кластера В, Gln27Glu-генотипу – з однаковою частотою у хворих на БА з кластерів А, В та С, а Gln27Gln-генотип превалював у хворих на БА з кластерів А і С.

Отримані результати щодо розподілу генотипів за Gln27Glu-поліморфізмом гена  $\beta_2$ -адренергічних рецепторів залежно від ІМТ у групі контролю та у хворих на БА засвідчують, що Glu27Glu-генотип за Gln27Glu-поліморфізмом гена  $\beta_2$ -адренергічних рецепторів частіше траплявся у хворих на БА з ожирінням порівняно з хворими на БА, що мали нормальну та надлишкову масу тіла ( $p = 0,001$  за  $\chi^2$ -критерієм), тобто генотипи за Gln27Glu-поліморфізмом гена  $\beta_2$ -адренергічних рецепторів розподілилися з однаковою частотою за різних показників ІМТ ( $p = 0,9$  за  $\chi^2$ -критерієм).

Розподіл Gln27Gln-, Gln27Glu- та Glu27Glu-генотипів за Gln27Glu-поліморфізмом гена  $\beta_2$ -адренергічних рецепторів у хворих на БА залежно від наявності АГ статистично не відрізнявся ( $p = 0,69$ ). Аналіз ризику розвитку АГ у хворих на БА з використанням Glu27Glu-генотипу як референтного також не виявив статистично вірогідного його зростання (ВШ = 1,51, ДІ – 95 % 0,48–4,75,  $p = 0,33$ ). Під час аналізу розподілу генотипів за Gln27Glu-

поліморфізмом гена  $\beta_2$ -адренергічних рецепторів у хворих на БА з АГ залежно від ІМТ було виявлено, що Glu27Glu-генотип частіше спостерігався у хворих на БА із ожирінням, Gln27Gln – із нормальною масою тіла ( $p = 0,001$  за  $\chi^2$ -критерієм). Оцінювання ризику розвитку АГ у хворих на БА залежно від ІМТ засвідчило, що носії гомозиготного за мінорним алелем Glu27Glu-генотипу мали у 3,9 рази вищий ризик виникнення АГ (ВШ = 3,91; ДІ – 95 % 1,34–9,75;  $p = 0,04$ ), а носії Glu-алеля – у 2,8 рази (ВШ = 2,81, ДІ – 95 % 1,20–6,54,  $p = 0,02$ ).

Результати оцінювання контролю БА за опитувальником ACQ-5 залежно від генотипів за Gln27Glu-поліморфізмом гена  $\beta_2$ -адренергічних рецепторів у пацієнтів I та II групах до та після корекції лікування наведено у табл. 1.

У I групі серед носіїв Gln27Gln-генотипу за Gln27Glu-поліморфізмом гена  $\beta_2$ -адренергічних рецепторів 61 хворий (67,8 %) мав контрольований перебіг, 26 (28,9 %) – частково контрольований перебіг БА та 3 (3,3 %) – неконтрольований перебіг БА; в носіїв Glu27Glu-генотипу 3 хворих (4,2 %) мали контрольований перебіг БА, 64 (88,9 %) – частково контрольований перебіг та 5 (6,9 %) – неконтрольований перебіг БА, а в носіїв Glu27Glu-генотипу – частково контрольований перебіг БА. У II групі серед носіїв Gln27Gln-генотипу за Gln27Glu-поліморфізмом гена  $\beta_2$ -адренергічних рецепторів було 2 хворих (16,7 %) із контрольованим перебігом, 4 хворих (33,3 %) – із частково контрольованим та 6 (50 %) – неконтрольованим перебігом БА, носії Glu27Glu-генотипу мали частково контрольований перебіг, а Glu27Glu-генотипу – неконтрольований перебіг БА.

Таблиця 1 – Контроль бронхіальної астми залежно від Gln27Glu-поліморфізму гена  $\beta_2$ -адренергічних рецепторів до та після корекції лікування

Групи порівняння	Генотип		
	Gln27Gln	Gln27Glu	Glu27Glu
	до корекції лікування		
I	0,84 (0,64–1,51) n = 90	1,05 (0,73–1,62) n = 72	1,22 (1,21–1,23) n = 2
II	1,25 (0,74–2,02) n = 12	0,82 (0,82) n = 1	1,89 (1,80–1,99) n = 18
	після корекції лікування		
I	0,65 (0,61–0,69), n = 29	0,87 (0,62–0,93), n = 67	1,19 (1,18–1,2), n = 2
II	1,07 (0,69–1,57), n = 10	0,79 (0,79), n = 1	1,85 (1,84–2,0), n = 18

Оцінювання рівня контролю за опитувальником ACQ-5 у I та II групах хворих на БА залежно від генотипів Gln27Gln, Gln27Glu та Glu27Glu показало статистично значущу різницю ( $p_1 = 0,001$  та  $p_2 = 0,001$  за Краскелом – Уоллісом). У хворих I групи носіїв Gln27Gln- та Gln27Glu-генотипів відзначалося підвищення контролю після корекції дози ( $p=0,04$  та  $p = 0,001$  за Вілкоксоном), а у носіїв Glu27Glu-генотипу він не змінювався ( $p = 0,2$  за Вілкоксоном). У хворих II групи носіїв Gln27Gln-, Gln27Glu- та Glu27Glu-генотипів вірогідної різниці в рівнях контролю після корекції лікування не спостерігалось ( $p = 0,06$ ,  $p = 0,8$  та  $p = 0,1$  за Вілкоксоном).

Після відбору хворих з частково контрольованим і неконтрольованим перебігом БА, які входили до групи А і В, здійснено оцінювання рівнів контролю через 4 тижні

Отже, результати оцінювання рівнів контролю через 4 тижні в групах А і В наведені у табл. 2.



Встановлено, що в групі А рівень контролю вірогідно зростав лише у носіїв Gln27Gln-генотипу ( $p = 0,013$  за Вілкоксоном), а в носіїв Gln27Glu- та Glu27Glu-генотипів вірогідних змін не виявлено ( $p = 0,232$  та  $p = 0,109$  за Вілкоксоном). У носіїв Gln27Gln-, Gln27Glu- та Glu27Glu-генотипів групи Б відзначався статистично вищий рівень контролю ( $p = 0,047$ ,  $p = 0,01$  та  $p = 0,008$  за Вілкоксоном) порівняно з вихідним рівнем до даної корекції лікування. Отже, носії Glu27Glu-генотипу групи Б після додавання до високих доз іКС та БАТД тіотропію броміду мали вищий рівень контролю за опитувальником АСQ-5 та показники ОФV<sub>1</sub> порівняно з носіями Glu27Glu-генотипу групи А, які отримували додатково 24 мкг формотеролу.

Таблиця 2 – Контроль бронхіальної астми після модифікації базисного лікування у групі А

Опитувальник АСQ-5, бали		
Gln27Gln (n = 3)	Gln27Glu (n = 22)	Glu27Glu (n = 10)
група А		
<u>1,2 (1,07 – 1,26)*</u>	<u>0,82 (0,76 – 0,93)*</u>	<u>1,91 (1,89 – 1,97)*</u>
0,72 (0,65 – 0,73)* *	0,79 (0,76 – 0,89)* *	1,85 (1,74 – 1,95)* *
$p = 0,013$	$p = 0,232$	$p = 0,109$
група В		
<u>0,8 (0,74 – 1,15)*</u>	<u>0,89 (0,86 – 0,99)*</u>	<u>1,92 (1,86 – 1,99)*</u>
0,65 (0,60 – 0,67)* *	0,68 (0,61 – 0,74)* *	1,37 (1,24 – 1,48)* *
$p = 0,047$	$p = 0,01$	$p = 0,008$

Примітки: 1. \* – показник до модифікації базисного лікування.

2. \*\* – показник після модифікації базисного лікування.

Призначення високих доз іКС та БАТД у поєднанні з 18 мкг на добу тіотропію броміду в носіїв Glu27Glu-генотипу за Gln27Glu-поліморфізмом гена  $\beta_2$ -адренергічних рецепторів є більш ефективним для досягнення контролю над захворюванням, ніж додаткове призначення формотеролу.

Встановлено, що розподіл частоти генотипів за С677Т та А1298С поліморфізмами гена МТНFR, А66G поліморфізму гена МТRR та А2756G поліморфізму гена МTR не мав вірогідної залежності від клінічної картини в обстежених хворих.

Досліджуючи частоту генотипів за С677Т поліморфізмом гена МТНFR залежно від ІМТ, виявили, що пацієнти із Т677Т генотипом мали ІМТ вірогідно вищий, ніж у носіїв С677Т генотипу. Не встановлено вірогідної різниці в розподілі генотипів за А2756G поліморфізмом гена МTR, А66G поліморфізмом гена МТRR та А1298С поліморфізмом гена МТНFR залежно від ІМТ у досліджуваних пацієнтів.

Вивчаючи розподіл досліджуваних поліморфізмів залежно від концентрації біохімічних показників крові виявили, що вміст АЛТ та АСТ вірогідно вищий у носіїв С677Т та Т677Т генотипів порівняно із носіями С677С генотипу гена МТНFR. Було встановлено, що концентрація білірубину була достовірно вищою у пацієнтів із Т677Т генотипом порівняно з носіями С- алеля (С/С та С/Т генотипи) гена МТНFR. Одержані дані співзвучні з дослідженнями Frelut et al. (2006), які встановили, що пацієнти із Т677Т генотипом мають вищі показники АЛТ та АСТ порівняно з С677С та С677Т генотипами гена МТНFR.

Вивчаючи розподіл досліджуваних поліморфізмів залежно від концентрації ліпідів, з'ясували, що у пацієнтів обох груп виявлена вірогідна залежність Т677Т генотипу гена МТНFR від концентрації ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ та ХС ЛПДНЩ. Ми не виявили залежності показників ліпідного профілю від А1298С поліморфізму гена МТНFR, А66G поліморфізму гена МТRR та А2756G поліморфізму гена МTR.

У результаті дослідження було встановлено, що пацієнти з ізольованим перебігом НАЖХП та в поєднанні з ЦД 2-го типу мали вірогідно вищий вміст гомоцистеїну плазми крові порівняно з контрольною групою ( $15,9 \pm 2,65$ ,  $21,0 \pm 3,61$  та  $9,7 \pm 0,48$  мкмоль/л відповідно).

Як відомо, гомоцистеїн, крім прямої дії на ендотелій судин, шляхом індукованого пошкодження ендоплазматичного ретикулула викликає порушення

регуляції SREBPs. Це призводить до підвищеного печінкового синтезу ЗХС та ТГ, поглиблення стеатозу гепатоцитів. ГГЦ у плазмі крові через зниження плазмової протеїнліпази провокує збільшення ХС ЛПНЩ та ХС ЛПДНЩ у мембранах гепатоцитів. Крім пошкодження ендоплазматичного ретикулула, гомоцистеїн через інгібування антиоксидантних ферментів поглиблює оксидантний стрес та підвищує чутливість клітин печінки до цитотоксинів і активних форм кисню. Гомоцистеїн стимулює експресію ГМГ-КоА-редуктази, основного ферменту синтезу холестерину. Підтвердженням цього була наявність прямого кореляційного зв'язку середньої сили між гомоцистеїном та АЛТ, АСТ та компонентами ліпідного профілю (ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ).

Досліджуючи розподіл генотипів за С677Т поліморфізмом гена МТНFR залежно від концентрації гомоцистеїну, виявили, що пацієнти I та II груп із Т677Т генотипом мали концентрацію гомоцистеїну в 1,4 раза вищу ніж пацієнти із С677С генотипом. У пацієнтів із НАЖХП, які є носіями С677Т та Т677Т генотипів, ризик виникнення гіпергомоцистеїнемії у 2 рази вищий, ніж у носіїв С677С генотипу (ВШ = 2,25, 95 %, ДІ 1,03 – 4,93;  $p = 0,04$ ).

У дослідженнях не встановлено залежності розподілу генотипів за А1298С поліморфізмом гена МТНFR, А66G поліморфізмом гена МТRR та А2756G поліморфізмом гена МТR залежно від концентрації гомоцистеїну плазми крові. Тому в подальшому для підвищення ефективності лікування хворих на НАЖХП шляхом корекції ГГЦ вивчали лише залежно від С677Т поліморфізму гена МТНFR.

Одержані дані співзвучні з Sazci et al. (2008), що виявили вірогідний зв'язок С677Т поліморфізму гена МТНFR із наявністю ГГЦ та прогресуванням НАЖХП. Схожі дані одержали Kasapoglu B et al. (2015), підтвердивши залежність вмісту гомоцистеїну плазми крові від С677Т поліморфізму гена МТНFR та підвищення його рівня залежно від стадії НАЖХП, тоді як в іншому дослідженні Franco M.J. (2013) зі співавторами встановили, що ГГЦ характерна для пацієнтів зі

стеатозом печінки, але не пов'язана з тяжкістю захворювання, генетичний поліморфізм MTHFR не впливає на глибину патологічних змін у печінці.

Аналізуючи результати дослідження, можна припустити, що ГГЦ все ж може бути причиною патологічних змін при НАЖХП. Наявність прямих кореляційних зв'язків між вмістом гомоцистеїну, біохімічних показників, ІМТ та ліпідного профілю може свідчити про те, що рівень ГГЦ відображає глибину патологічних змін у печінці й може бути одним із маркерів неінвазивної діагностики тяжкості НАЖХП.

Вивчаючи частоту генотипів за С677Т поліморфізмом гена MTHFR, не встановлено вірогідної різниці між частотою мінорного алеля за С677Т поліморфізмом гена MTHFR у пацієнтів з НАЖХП та серед здорових осіб. У пацієнтів із НАЖХП частота мінорного Т-алелю така, що дорівнює 0,35, а у групі контролю – 0,32. За даними Гречанінової Ю.Б. (2012), частота Т-алеля за С677Т поліморфізмом гена MTHFR становила 0,27 в українській популяції, а в дослідженнях Гарбузової В.Ю. (2013) С- та Т-алелі траплялися із частотою 0,70 та 0,30. Одержані дані знаходяться в межах загальноукраїнських та середньоєвропейських значень. Проте ризик виникнення неалкогольного стеатогепатиту у пацієнтів із неалкогольною жирковою хворобою печінки носіїв Т677Тгенотипу у 6,7 раза вищий, ніж у носіїв С-алеля (ВШ = 6,79, 95%, ДІ 0,38 – 119,68).

Не виявлено вірогідної різниці у розподілі частоти генотипів за А1298С поліморфізмом гена MTHFR серед хворих на НАЖХП та практично здорових осіб: частота мінорного С-алеля серед пацієнтів основної та контрольної груп становила 0,30 та 0,29 ( $p > 0,05$ ). Не виявлено вірогідної різниці між частотою мінорного G-алеля за А66G поліморфізмом гена MTRR у пацієнтів з НАЖХП та серед здорових індивідуумів – 0,65 та 0,54 ( $p > 0,05$ ).

Мінорний G-алель гена MTRR зустрічається з майже однаковою частотою як серед хворих на НАЖХП, так і серед практично здорових осіб – 0,16 та 0,20 ( $p > 0,05$ ). Отже, ми не виявили достовірної різниці у розподілі частоти



генотипів та алелів за досліджуваними поліморфізмами серед пацієнтів із НАЖХП та практично здорових осіб.

У результаті додавання до основного лікування вітаміну В<sub>12</sub> та фолієвої кислоти відмічалися позитивна динаміка клінічної симптоматики, нормалізація біохімічних показників, зменшення вмісту компонентів ліпідного профілю та гомоцистеїну плазми крові.

Після проведеного лікування вміст гомоцистеїну плазми крові знизився в усіх досліджуваних групах пацієнтів. Так, у пацієнтів I групи з С677С генотипом вміст гомоцистеїну знизився на 29,7 % порівняно із вихідним рівнем, із С677Т та Т677Т генотипами – 30,7 та 13,0 %. Аналогічна ситуація спостерігалась і у пацієнтів II групи – у носіїв С677С генотипу вміст гомоцистеїну після лікування знизився на 29,4 %, С677Т генотипу – на 26,7 %, тоді як у носіїв Т677Т генотипу – лише на 7,3 %. Показники гомоцистеїну пацієнтів обох груп, гомозиготних за мінорним Т-алелем, знизилися найменше порівняно з вихідним рівнем та не досягли цільового вмісту гомоцистеїну ( $p < 0,05$ ).

За результатами лікування вміст ЗХС знизився на 17,4 % у пацієнтів I групи та на 14,5 % у пацієнтів II групи. Рівень ТГ у пацієнтів I та II груп став меншим на 14,3 та 25,8 %. Відбулося підвищення ХС ЛПВЩ у пацієнтів I групи на 37 %, а у пацієнтів II групи – на 33 %. Щодо ХС ЛПНЩ та ЛПДНЩ, то у хворих I групи вони підвищилися на 30 та 11,1 %, а у хворих II групи – на 21,7 та 21,4 %. Майже в 2 рази знизився ІА у пацієнтів I групи, а у пацієнтів II групи цей показник став нижчим у 1,5 рази ( $p < 0,05$ ).

У пацієнтів обох груп спостерігали зниження всіх біохімічних показників. Так, вміст АЛТ знизився на 20,3 % у пацієнтів I групи та на 27,4 % у пацієнтів II групи. Вміст АСТ знизився на 21 % у пацієнтів I групи та на 29,7 % у пацієнтів II групи. Відбулося зниження загального білірубіну у пацієнтів I та II груп на 18,6 та 18,4 %. У пацієнтів I групи знизилися рівні ЛФ та ГГТП на 20,2 та 18,4 %, а у пацієнтів II групи зниження цих показників відбулося на 21,8 та 10,8 % ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, запропонована схема терапії з додаванням фолієвої кислоти та вітаміну В<sub>12</sub> позитивно впливає на перебіг НАЖХП, сприяє позитивній

динаміці клінічної симптоматики, нормалізації рівнів ГГЦ, біохімічних показників та ліпідів крові і є патогенетично обґрунтованою.

Проведене комплексне клініко-генетичне дослідження дало змогу дійти таких висновків і запропонувати практичні рекомендації.

## ВИСНОВКИ

У роботі здійснено теоретичне узагальнення та наведено нове вирішення актуальної задачі сучасної пульмонології – на підставі вивчення ризику виникнення, ступеня тяжкості та рівнів контролю БА залежно від Gln27Glu-поліморфізму гена  $\beta_2$ -адренорецепторів доведено вищий ризик розвитку та нижчу клінічну ефективність базисного лікування, обґрунтована доцільність застосування тіотропію броміду та підтверджено його вищу ефективність порівняно із формотеролом в носіїв Glu27Glu-генотипу.

1. У хворих на БА частота Gln27Gln-генотипу становить 52,3 %, Gln27Glu – 37,4 %, Glu27Glu – 10,3 %, а в групі контролю – 68,4 %, 23,2% і 8,4 % відповідно ( $p = 0,029$  за  $\chi^2$ -критерієм). Частота Gln-алеля у хворих на БА є 71,0 %, а Glu-алеля – 29,0 %, а в групі контролю – 80,0 % і 20,0 % ( $p = 0,02$  за  $\chi^2$ -критерієм). Наявність Glu27Glu-генотипу збільшує ризик виникнення БА в 2,0 рази (ВШ = 1,99; ДІ – 95 % 1,1–3,5;  $p = 0,03$ ), а Glu-алеля – в 1,6 рази (ВШ = 1,63; ДІ – 95 % 1,1–2,5;  $p = 0,02$ ).

2. У хворих із легким перебігом БА превалює Gln27Gln-генотип (79,8 %), а у хворих із тяжким перебігом – Glu27Glu-генотип (53,8 %) ( $p = 0,0001$ ). За наявності Gln27Gln-генотипу БА з легким перебігом зустрічається в 81,4 % хворих, з перебігом середньої тяжкості – у 10,8 %, з тяжким перебігом – у 7,8 %; у носіїв Gln27Glu-генотипу – в 26,0; 68,5 та 5,5 %, а в носіїв Glu27Glu-генотипу – у 10,0; 20,0 та 70,0 % відповідно.

3. Gln27Gln-генотип (94,0 %) превалює у хворих на контрольовану БА, а Glu27Glu-генотип – у хворих на неконтрольовану (54,9 %) ( $p = 0,0001$  за  $\chi^2$ -критерієм Пірсона). За наявності Gln27Gln-генотипу контрольована БА визначається в 61,8 %, частково контрольована – у 29,4 %, неконтрольована – в 8,8 %; у носіїв Gln27Glu-генотипу – в 4,1; 89,0 та 6,9 % відповідно, а в носіїв Glu27Glu-генотипу – у 5,0; 10,0 та 85,0 % ( $\chi^2 = 88,4$ ;  $p = 0,0001$ ), що доводить вищу частоту гомозигот за мінорним алелем за неконтрольованого перебігу.

4. Встановлено, що найбільш несприятливий перебіг БА спостерігається у хворих кластера В, серед яких переважають жінки з раннім початком захворювання, вираженими обструктивними порушеннями функції зовнішнього дихання, неконтрольованим перебігом, низькою ефективністю базисного лікування та більшість яких є носіями Glu27Glu-генотипу.

5. Ожиріння частіше спостерігається в носіїв Glu27Glu-генотипу (72,7 %) порівняно з носіями Gln27Gln (11,5 %) та Gln27Glu-генотипів (44,9 %) за Gln27Glu-поліморфізмом гена  $\beta_2$ -адренергічних рецепторів ( $p = 0,001$  за  $\chi^2$ -критерієм).

6. Розподіл Gln27Gln-, Gln27Glu- та Glu27Glu-генотипів за Gln27Glu-поліморфізмом гена  $\beta_2$ -адренергічних рецепторів у хворих на БА залежно від наявності АГ статистично не відрізняється ( $p = 0,69$ ). Ризик розвитку АГ (ВШ = 0,8; ДІ-95 % 0,5–1,3;  $p = 0,33$ ), рівні систолічного і діастолічного АТ ( $p_1 = 0,546$  та  $p_2 = 0,783$ ) не залежать від Gln27Glu-поліморфізму гена  $\beta_2$ -адренергічних рецепторів. Урахування ІМТ у хворих на БА з АГ показує, що Glu27Glu-генотип був у 81,3 % хворих на БА з ожирінням, а Gln27Gln-генотип – у 83,7 % хворих на БА з нормальною масою тіла. Встановлено підвищення ризику розвитку АГ у 3,9 рази (ВШ = 3,9; ДІ – 95 % 1,3–9,7;  $p = 0,04$ ) у хворих на БА з ожирінням носіїв Glu27Glu-генотипу.

7. Підвищення дозування іКС та БАТД сприяє зростанню рівнів контролю БА у хворих із Gln27Gln- та Gln27Glu-генотипами. У носіїв Glu27Glu-генотипу, серед яких 80,0 % мають ожиріння та АГ, входять до кластера В (75,0 %), встановлено низьку відповідь на лікування.

8. Додавання тіотропію броміду до лікування іКС та БАТД у носіїв Glu27Glu-генотипу за Gln27Glu-поліморфізмом гена  $\beta_2$ -адренергічних рецепторів вірогідно покращує контроль захворювання (1,37 (1,24–1,48)) порівняно з підвищенням дози формотеролу (1,85 (1,74–1,95)) ( $p < 0,005$ ).

9. Неалкогольна жирова хвороба печінки є однією з основних причин розвитку хронічних захворювань гепатобіліарної зони. Її поширення у загальній європейській популяції становить до 44 % та до 70 % у людей із ЦД 2-го типу, а у

людей із надмірною вагою – до 74%. Останні епідеміологічні дослідження розглядають НАЖХП як найбільш поширене захворювання печінки серед дорослого населення і є причиною 80 % усіх цирозів. Однією з причин прогресування цієї патології є гіпергомоцистеїнемія, що генетично детермінована С677Т поліморфізмом гена МТНFR. Дослідження поліморфізму генів МТНFR, МTR і МTRR, що беруть участь у метаболізмі гомоцистеїну, може бути актуальним для прогнозування виникнення та прогресування неалкогольної жирової хвороби печінки.

10. У пацієнтів із НАЖХП, які є носіями С677Т та Т677Т генотипів, ризик виникнення гіпергомоцистеїнемії у 2 рази вищий, ніж у носіїв С677С генотипу (ВШ = 2,25, 95 %, ДІ 1,03 – 4,93;  $p = 0,04$ ). Концентрація гомоцистеїну плазми крові у пацієнтів з НАЖХП та ЦД 2-го типу на 32,9 % вища порівняно з пацієнтами з ізольованим перебігом НАЖХП. Пацієнти без ЦД 2-го типу із С677Т та Т677Т генотипами мають вміст гомоцистеїну на 31,8 та 44,2 % вищий, ніж пацієнти з С677С генотипом. Пацієнти з поєднанням НАЖХП та ЦД 2-го типу із С677Т та Т677Т генотипами мають вищий вміст гомоцистеїну на 20,5 та 43,8 % ніж хворі із С677С генотипом.

11. Не виявлено вірогідної різниці між частотою мінорного Т-алеля у пацієнтів із НАЖХП та серед здорових осіб. Розподіл С667С, С667Т, Т667Т генотипів гена МТНFR серед хворих основної групи становить 0,46; 0,38; 0,16, а серед групи контролю – 0,50; 0,35; 0,15 відповідно ( $p < 0,001$ ). Не виявлено вірогідної різниці у розподілі частоти генотипів за А1298С поліморфізмом гена МТНFR, А2756G поліморфізмом гена МTR та А66G поліморфізмом гена МTRR серед пацієнтів із НАЖХП та контрольною групою.

12. У пацієнтів із НАЖХП, носіїв мінорного Т-алеля гена МТНFR, ризик виникнення НАСГ у 6,7 рази вищий ніж у носіїв С-алеля (ВШ = 6,79, 95 %, ДІ 0,38 – 119,68), що свідчить про його асоціацію із цим захворюванням. Інформативність А1298С поліморфізму гена МТНFR, А2756G поліморфізму гена МTR та АG поліморфізм гена МTRR для прогнозування патологічних змін в печінці не підтверджена.

13. Пацієнти з НАЖХП із T677T генотипом мають концентрацію АЛТ та АСТ на 21,6 і 21,8 % вищу, ніж пацієнти із С677С генотипом. Пацієнти із T677T генотипом мають концентрацію ЗХС вищу на 11,2 %, ніж пацієнти із С677С генотипом, а ТГ та ХС ЛПНЩ – на 20,6 та 12,5 %. ХС ЛПДНЩ у хворих із T677T генотипом є на 19,4 % вищим, ніж у пацієнтів із С677С генотипом.

14. У результаті одержаного лікування усі пацієнти із НАЖХП мали вірогідне покращання клінічної симптоматики, позитивну динаміку біохімічних показників та ліпідного профілю. Концентрація гомоцистеїну плазми крові знизилась у пацієнтів з ізольованим перебігом НАЖХП з С677С, С677Т та T677Т генотипами на 29,7, 30,7 та 13 % відповідно. У пацієнтів із поєднанням НАЖХП та ЦД 2-го типу концентрація гомоцистеїну у пацієнтів із С677С, С677Т та T677Т генотипами знизилася на 29,4, 26,7 та 7,3 % відповідно. Усі пацієнти із T677Т генотипом у результаті лікування не досягли референтних значень гомоцистеїну та потребували продовження терапії вітаміном В12 і фолієвою кислотою.

### ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Рекомендувати сімейним лікарям та лікарям другого рівня надання медичної допомоги визначати Gln27Glu-поліморфізм гена  $\beta_2$ -адренергічних рецепторів для прогнозування ризику виникнення БА та тяжкості її перебігу.

2. Проведення фенотипування хворих на БА за клінічними ознаками (вік, стать, маса тіла, початок захворювання, алергоанамнез, показники ФЗД, рівень контролю) виділяє групу пацієнтів жіночої статі з надлишковою масою тіла, раннім дебютом, обтяженим алергоанамнезом, низькими показниками ОФВ<sub>1</sub> та неконтрольованим перебігом захворювання, що дозволяє прогнозувати у таких пацієнтів низьку клінічну ефективність лікування іКС та БАТД.

3. Хворим на БА, які є носіями Glu27Glu-генотипу за Gln27Glu-поліморфізмом гена  $\beta_2$ -адренергічних рецепторів рекомендовано до базисного лікування іКС та БАТД додавати тіотропію бромід у дозуванні 18 мкг на добу.

4. За результатами генетичного тестування хворих на БА з ожирінням спеціалісти відповідного профілю (терапевти, сімейні лікарі, пульмонологи)

повинні виділити групу ризику зі спадковою схильністю до АГ та рекомендувати консультацію кардіолога з метою розроблення для них схем проведення додаткових профілактичних заходів. У разі визначення Gln27Gln- та Gln27Glu-генотипів за Gln27Glu-поліморфізмом гена  $\beta_2$ -адренергічних рецепторів хворі не потребують особливих профілактичних заходів щодо виникнення АГ.

5. Для проведення профілактичних заходів щодо розвитку гіпергомоцистеїнемії та прогресування захворювання у пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки необхідно визначати поліморфізм гена метилентетрагідрофолатредуктази, оскільки T677T генотип асоціюється з вищими концентраціями гомоцистеїну, більш глибокими змінами показників функції печінки та дисліпідемії порівняно з носіями C677C генотипу.

6. При НАЖХП необхідно проводити лікування гіпергомоцистеїнемії, використовуючи в комплексній терапії фолієву кислоту 5 мг/добу та вітамін B12 200 мкг/добу упродовж 30-ти днів. Носії T677T генотипу гена MTHFR потребують більш тривалих курсів вітамінотерапії порівняно з носіями C677C та C677T генотипів.

## СПИСОК ДЖЕРЕЛ ПОСИЛАННЯ

1. Ассоциация генов  $\beta$ -адренорецепторов, коннексина-40 и калиевого канала *kcnh2* с гипертрофией миокарда левого желудочка у больных гипертонической болезнью / Л. О. Минушкина и др. // Клинич. вестник. 2010. № 2. С. 26–30.
2. Ассоциация полиморфизма гена  $\beta_2$ -адренорецептора с атопической бронхиальной астмой / Н. В. Васьковский и др. // Мед. генетика. 2006. № 2 (44). С. 45–48.
3. Изучение ассоциации Gln27Glu-полиморфизма гена  $\beta_2$ -адренорецепторов у больных эссенциальной гипертонией / Н. Б. Ческидова и др. // Вестник КРСУ. 2005. Т. 5, № 5. С. 61–64.
4. Иммуногенетика и биомедицина / Р. М. Хаитов и др. // Рос. аллерг. журн. 2013. № 1. С. 5–14.
5. Исследование ассоциации полиморфных вариантов гена  $\beta_2$ -адренергического рецептора с бронхиальной астмой у русских / Ю. Ю. Федорова и др. // Практ. медицина. 2013. № 5. С. 116–120.
6. Клиническая характеристика пациентов с тяжелой бронхиальной астмой / Г. Р. Сергеева и др. // Мед. сокет. 2015. № 16. С. 43–49.
7. Механизмы нарушения контроля бронхиальной астмы при применении  $\beta_2$ -агонистов / Н. В. Васьковский и др. // Бюллетень Сибир. мед. 2006. Т. 5. С. 67–72.
8. Полиморфизм гена  $\beta_2$ -адренергического рецептора и эффективность бронхолитической терапии у детей с бронхиальной астмой / О. Н. Брянцева и др. // Современная педиатрия. 2016. Т. 76, № 4. С. 62–65.
9. Псахье И. В. Проблемы наследственности при болезнях легких: учеб. пособие. Киев: Медицина, 2009. 170 с.
10. Рівень контролю бронхіальної астми залежно від Gln27Glu-поліморфізму гена  $\beta_2$ -адренорецептора / А. М. Бондаркова та ін. // Астма та алергія. 2017. № 1. С. 39–43.



11. Роль генетических факторов в развитии тяжелой атопической бронхиальной астмы у детей / Т. А. Крючко и др. // Здоровье ребенка. 2012. Т. 5, № 40. С. 58–62.

12. Синтропные гены аллергических заболеваний / М. Б. Фрейдин и др. // Ж. мед. иммунол. 2017. Т. 19, № 5. С. 605–614.

13. Фармакогенетика стероидорезистентной бронхиальной астмы / Ж. А. Миронова и др. // Науч.-прак. Ж. Пульм. 2013. № 6. С. 23–30.

14. Чучалина А. Г. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы: учеб. пособие. Москва: Атмосфера, 2014. 108 с.

15. A comparison of salmeterol and formoterol in attenuating airway responses to short-acting  $\beta_2$ -agonists / A. van Veen et al. // Pulm. Pharmacol. Ther. 2003. Vol. 16. P. 153–161.

16. A functional SNP upstream of the  $\beta_2$ -adrenergic receptor gene (ADRB<sub>2</sub>) is associated with obesity in Oceanic populations / I. Naka et al. // Int. J. Obesity. 2013. № 37 (9). P. 1204–1210.

17. A second generation genome-wide screen for asthma susceptibility alleles in a founder population / C. Ober et al. // Ann Am Thorac Soc. 2016. Vol. 13. P. 85–90.

18. Additive role of tiotropium in severe asthmatics and Arg16Gly in ADRB<sub>2</sub> as a potential marker to predict response / H. W. Park et al. // Allergy. 2009. Vol. 64. P. 778–783.

19. Adrenoceptor genes in human obesity / P. Arner et al. // J. Intern. Med. 1999. Vol. 245. P. 667–672.

20. Adiponectin deficiency: a model of pulmonary hypertension associated with pulmonary vascular disease / R. Summer et al. // Sci Rep. 2015. Vol. 12. P. 432–443.

21. ADRB<sub>2</sub> gene variants, DEXA body composition, and hypertension in Tobago men of African descent / T. S. Beason et al. // Metabolism. 2011. № 60 (5). P. 698–705.

22. ADRB<sub>2</sub> Gln27Glu -polymorphism, asthma control and lung function decline / C. Rebordosa et al. // Eur. Respir. J. 2011. № 38 (5). P. 1029–1035.

23. ADRB<sub>2</sub>-polymorphisms and asthma susceptibility: transmission disequilibrium test and meta-analysis / O. Migita et al. // *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2004. № 134 (2). P. 150–157.

24. An association study of 13SNPs from seven candidate genes with pediatric asthma and a preliminary study for genetic testing by multiple variants in Taiwanese population / J. Y. Wang et al. // *J. Mol Immunol.* 2017. № 09(21). P. 38–44.

25. An inhaled glucocorticoid does not prevent tolerance to the bronchoprotective effect as a long-acting inhaled  $\beta_2$ -agonist / D. H. Yates et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996. Vol. 154. P. 1603–1607.

26. Association analysis of  $\beta_2$ -adrenergic receptor gene polymorphisms (Arg16Gly and Gln27Glu) with asthma in the Volga-Ural region of Russia / Yu. Fedorova et al. // *Europ. Respir. J.* 2012. Vol. 40. P. 472–474.

27. Association analysis of  $\beta_2$ -adrenoceptor polymorphisms with hypertension in a Black African population / G. Candy et al. // *Cardiovasc. J.* 2007. Vol. 8. P. 241–247.

28. Association between genetic polymorphisms of the  $\beta_2$ -adrenoceptor and response to albuterol in children with and without a history of wheezing / F. D. Martinez et al. // *J. Clin. Invest.* 2007. P. 184–188.

29. Association between  $\beta_2$ -adrenoreceptor polymorphism and asthma diagnosis among Mexican adults / A. A. Santillan et al. // *J. Clin. Immunol.* 2003. Vol. 112. P. 1095–1100.

30. Association of adipose tissue deposition and  $\beta_2$ -adrenergic receptor variants: the IRAS family study / L. A. Lange et al. // *J. Obesity.* 2005. Vol. 16. P. 41–47.

31. Association of glutamine 27 polymorphism of  $\beta_2$ -adrenoceptor with reported childhood asthma: population based study / E. Hopes et al. // *BMJ.* 1998. Vol. 316. P. 664–674.

32. Association of persistent bronchial hyperresponsiveness with  $\beta_2$ -adrenoceptor (ADRB<sub>2</sub>) haplotypes a population study / M. D'Amato et al. // *J. Respir. Med.* 1998. Vol. 158. P. 1968–1973.

33. Association of polymorphism of human  $\beta_2$ -adrenergic receptor gene and bronchial asthma / J. M. Hellstron et al. // *J. Clin. Invest.* 1999. Vol. 6. P. 626–631.

34. Association of polymorphisms in the  $\beta_2$ -adrenergic receptor gene with obesity, hypertriglyceridaemia and diabetes mellitus / S. Ishiyama-Shigemoto et al. // *J. Diabet.* 1999. Vol. 42. P. 98–101.
35. Association of  $\beta_2$ -adrenoceptor gene polymorphisms in Malaysian hypertensive subjects / M. Komara et al. // *Genet. Mol. Res.* 2014. Vol. 16. P. 2939–2948.
36. Associations between Dietary Patterns, ADR $\beta_2$  Gln27Glu and ADR $\beta_3$  Trp64Arg with Regard to Serum Triglyceride Levels: J-MICC Study / H. Nanri et al. // *Nutrients.* 2016. № 8 (9). P. 545–547.
37. Asthma and incident cardiovascular disease: the atherosclerosis risk in communities study / J. Schanen et al. // *Thorax.* 2005. № 60 (8). P. 633–638.
38. Asthma and obesity / L. P. Boulet et al. // *Clin. Exp. Allergy.* 2013. Vol. 43. P. 8–21.
39. Asthma: Gln27Glu- and Arg16Gly-polymorphisms of the  $\beta_2$ -adrenergic receptor gene as risk factors / A. C. Z. de Paiva et al. // *Allergy, Asthma, Clin. Immun.* 2014. Vol. 10. P. 8–28.
40. Asthma: diagnosis and management in adults / H. C. Ernie et al. // *Am. J. of Med.* 2016. № 44. P. 287–296.
41. Asthma:  $\beta_2$ -adrenergic receptor gene as risk factors / F. A. Marson et al. // *Asthma Clin. Immunology.* 2014. Vol. 53. P. 320–323.
42. Childhood asthma exacerbations and the Arg16  $\beta_2$ -receptor polymorphism: a meta-analysis stratified by treatment / S. Turner et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016. Vol. 138. P. 107–113.
43. Clinical and functional features of arterial hypertension in patients with bronchial asthma: extended abstract of dr. med. Ryazan / V. L. Spichkina et al. // *Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2007. Vol. 5. P. 12–16.
44. Clinical heterogeneity in the severe asthma research program / W. Moore et al. // *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2013. Vol. 10. P. 118–124.
45. Complex interactions in complex traits: obesity and asthma / K. G. Tantisira et al. // *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015. Vol. 3(5). P.765–771.

46. Complex promoter and coding region  $\beta_2$ -adrenergic receptor haplotypes alter receptor expression and predict in vivo responsiveness / C. M. Drysdale et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2000. Vol. 97. P. 10483–10488.

47. Cytokine profiles in asthma families depend on age and phenotype / K. Pukelsheim et al. // *PLoS One*. 2010. Vol. 5, № 12. P. 42–99.

48. Decreased bronchodilating effect of salbutamol in relieving methacholine induced moderate to severe bronchoconstriction during high dose treatment with long acting  $\beta_2$ -agonists / H. J. van der Woude // *Thorax*. 2001. Vol. 56. P. 529–535.

49. Deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme inhibitors in children and adolescents with arterial / V. G. Majdannik et al. // *Pediatrics*. 2007. № 2 (86). P. 24–28.

50. Do genetic polymorphisms alter patient response to inhaled bronchodilators? / J. J. Lima et al. // *Expert. Opin. Drug. Metab. Toxicol.* 2014. Vol. 10, № 9. P. 1231–1240.

51. Effect of ADRB<sub>2</sub> polymorphisms on the occurrence of asthma and on the response to nebulized salbutamol in South Indian patients with bronchial asthma / N. Shah et al. // *J. Asthma*. 2015. № 52 (8). P. 755–62.

52. Effect of obesity on clinical presentation and response to treatment in asthma / A. E. Dixon et al. // *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2016. № 54 (5). P. 601–608.

53. Effect of rare variants in ADRB<sub>2</sub> on risk of severe exacerbations and symptom control during long acting  $\beta$  agonist treatment in a multiethnic asthma population: a genetic study / V. E. Ortega et al. // *Lancet. Respir. Med.* 2014. № 2 (3). P. 204–213.

54. Effects of genetic polymorphism on ex vivo and in vivo function of  $\beta_2$ -adrenoceptors in asthmatic patients / B. J. Lipworth et al. // *Chest*. 1999. Vol. 115. P. 324–328.

55. European respiratory society statement: asthma control and exacerbations, standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice / D. R. Taylor et al. // *J. Pulmonology*. 2007. Vol. 55. P. 762–765.

56. Frequencies of the Arg16Gly-, Gln27Glu- and Thr164Ile- adrenoceptor  $\beta_2$ -polymorphisms among Omanis / K. A-Balushi et al. // Univ. Med. J. 2015. Vol. 15. P. 486–490.

57. Gene-environment interactions in occupational asthma / F. Kauffmann et al. // Occup. asthma. 2010. Vol. 9. P. 205–228.

58. Genetic markers in essential hypertension associated with metabolic syndrome / D. K. Miloslavskij et al. // Theoreticity i experiental medicine. 2010. № 2 (3). P. 99–107.

59. Genetic polymorphisms of the  $\beta_2$ -adrenergic receptor in nocturnal and nonnocturnal asthma. Evidence that Gly16 correlates with the nocturnal phenotype / J. Turki et al. // J. Clin. Invest. 1995. Vol. 95. P. 635–664.

60. Genetic predisposition to early onset of coronary artery disease / D. A. Zateyshchikov et al. // Abstracts of the XIV Int. Symp. Atherosclerosis. 2006. Vol. 11. P. 131–135.

61. Genetically caused forms of chronic nonspecific pulmonary diseases [On the study of the prognostic value of biological markers of hereditary predisposition in patients with bronchial asthma] / N. M. Haitov et al. // J. Hyperten. 2006. Vol. 24 (6). P. 57–61.

62. GINA 2016 [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.ginasthma.org>.

63. GLCCI1 variant accelerates pulmonary function decline in patients with asthma receiving inhaled corticosteroids / Y. Izuhara et al. // Allergy. 2014. Vol. 69, № 5. P. 668–673.

64. Gln27Glu  $\beta_2$ -adrenergic receptor variant is associated with hypertriglyceridemia and the development of fatty liver / N. Iwamoto et al. // Clin. Chim. Acta. 2001. Vol. 51. P. 85–91.

65. Gln27Glu-polymorphism in the  $\beta_2$ -adrenergic receptor gene and lipid metabolism during exercise in obese women / T. Macho-Azcarate et al. // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 2002. Vol. 26. P. 1434–1441.

66. Gln27Glu-variant of  $\beta_2$ -adrenoceptor gene affects male type fat accumulation in women / T. Kunnas et al. // *Lipids Health Disease*. 2009. Vol. 8. P. 43–48.

67. Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey / T. To et al. // *BMC Public Health*. 2012. Vol. 12, № 1. P. 204–206.

68. Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating Group (Body Mass Index). National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9×1 million participants / M. M. Finucane et al. // *Lancet*. 2011. Vol. 377. P. 557–567.

69. Global strategy for the treatment and prevention of asthma / A. S. Belevsky et al. // *Rus. Respir. Soc*. 2012. Vol. 16. P. 48–50.

70. Glucocorticosteroid increase  $\beta_2$ -adrenergic receptor transcription in human lung / J. C. Mak et al. // *Pharmacogenomics J*. 2018. Vol. 12. P. 141–146.

71. Haplotype association analysis of the polymorphisms Arg16Gly and Gln27Glu of the adrenergic  $\beta_2$ -receptor in a Swedish hypertensive population / S. M. Wallerstedt et al. // *J. Human Hypertension*. 2005. Vol. 19. P. 705–708.

72. Heterogeneity of therapeutic responses in asthma / J. M. Drazen et al. // *Br. Med. Bull*. 2000. № 56 (4). P. 1054–1070.

73. Human  $\beta_2$ -adrenoceptor gene polymorphisms are highly frequent in obesity and associate with altered adipocyte  $\beta_2$ -adrenoceptor function / V. Large et al. // *J. Clin. Invest*. 1997. Vol. 13. P. 67–69.

74. Hypertension in patients with chronic bronchopulmonary disease patients. Focus on the problem of the heart as the target organ / A. B. Barsukov et al. // *Arter. hyperten*. 2005. Vol. 3. P. 166–173.

75. Identification of novel polymorphisms within the promoter region of the human  $\beta_2$ -adrenergic receptor gene / M. Scott et al. // *Br. J. Pharmacol*. 1999. Vol. 126. P. 841–844.

76. Impact of genetic polymorphisms of the  $\beta_2$ -adrenergic receptor on albuterol bronchodilator pharmacodynamics / J. J. Lima et al. // *Clin. Pharm. Ther*. 1999. Vol. 65. P. 519–525.

77. Influence of ADRB<sub>2</sub> Gln27Glu and ADRB<sub>3</sub> Trp64Arg- polymorphisms on body weight and body composition changes after a controlled weight-loss intervention / B. Szendrei et al. // *Applied Physiology, Nutr. and Metabolism*. 2015. № 41 (3). P. 307–314.

78. Influence of the type I/D polymorphism of the angiotensin-converting enzyme inhibitors on the clinical course of hypertension / V. I. Celujko et al. // *Ukrain. J. of Cardiology*. 2008. Vol. 1. P. 26–31.

79. Interethnic variability in human drug responses / D. Evans et al. // *Drug. Metab. Dispos.* 2001. Vol. 2. P. 606–610.

80. Limited  $\beta_2$ -adrenoceptor haplotypes display different agonist mediated airway responses in asthmatics / A. van Veen et al. // *Respir. Res.* 2006. Vol. 7. P. 19–24.

81. Untangling asthma phenotypes and endotypes / I. Agache et al. // *J. Allerg.* 2012. № 67 (7). P. 835–846.

82. Mechanisms of persistent airway inflammation in asthma / W. W. Busse et al. // *Allergy Clin Immunol Pract.* 2017. Vol. 5(4). P. 918–927.

83. Meta-analysis of the association of  $\beta_2$ -adrenergic receptor polymorphisms with asthma phenotypes / D. G. Contopoulos-Ioannidis et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005. № 15 (5). P. 963–972.

84. Molecular genetic and pharmacogenetic aspects of steroid resistance in asthma / V. I. Trofimov et al. // *Rus. Med. Acad. J.* 2006. № 6 (1). P. 150–162.

85. National Heart, Lung and Blood Institute's Asthma Clinical Research Network.  $\beta_2$ -Adrenergic receptor polymorphisms and response to salmeterol / M. Wechsler et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006. Vol. 173. P. 520–528.

86. Nutrition Impact Model Study Group (Child Growth). Trends in mild, moderate, and severe stunting and underweight, and progress towards MDG 1 in 141 developing countries: a systematic analysis of population representative data / G. A. Stevens et al. // *Lancet*. 2012. Vol. 380. P. 824–834.

87. Obesity and asthma: impact on severity, asthma control, and response to therapy / C. T. Juel et al. // *J. Respir. Care*. 2013. № 58 (5). P. 867–873.

88. Obesity: insight into the origins of asthma / S. T. Weiss et al. // *Nat. Immunol.* 2005. Vol. 6. P. 537–539.

89. Pathogenetic Association T894g-polymorphism of endothelial nitric oxide synthase and the I/D polymorphism of the angiotensin-converting enzyme changes with peripheral hemodynamics in patients with arterial hypertension / I. Yu. Gaborec et al. // *Ukrain. Med. Almanac.* 2012. № 15 (4). P. 50–53.

90. Pharmacogenetic aspects of severe asthma / V. I. Trofimov et al. // *Pulm.* 2008. Vol. 7. P. 111–116.

91. Pharmacogenomic Approaches to Asthma Treatment / S. H. Cho et al. // *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2010. № 2 (3). P. 177–182.

92. Pharmacological strategies for self-management of asthma exacerbations / H. K. Reddel et al. // *Eur. Respir. J.* 2006. Vol. 28. P. 182–199.

93. Pharmacology and Therapeutics of Asthma and COPD / B. Giannini et al. // *Am J Respir Crit Care Med.* 2008. Vol. 117. P. 604–612.

94. Polymorphism of  $\beta_2$ -adrenoceptor and Regular Use of Formoterol in Asthma / L. Fuso et al. // *Am. J. Respir. Crit. Med.* 2013. Vol. 162. P. 20–26.

95. Polymorphisms of  $\beta_2$ -adrenergic receptor gene in serbian asthmatic adults: effects on response to  $\beta$ -agonists / N. Petrovic-Stanojevic et al. // *Mol. Diagn. Ther.* 2014. Vol. 18. P. 639–646.

96. Possible protective effects of the Glu27-allele of  $\beta_2$ -adrenergic receptor polymorphism in Thai asthmatic patients / T. Limsuwan et al. // *J. Aller. Immunol.* 2010. Vol. 28. P. 107–114.

97. Predictors of hospitalization for asthma in children: results of a 1-year prospective study / E. Carlos et al. // *Pediatr. Pulmonol.* 2014. Vol. 49. P. 1058–1064.

98. Preliminary study on association of  $\beta_2$ -adrenergic receptor polymorphism with hypertension in hypertensive subjects / A. Atia et al. // *Int. J. Pharm. Research.* 2014. Vol. 6. P. 1611–1615.

99. Pulmonary function correlates with arterial stiffness in asthmatic patients / Z. Weiler et al. // *Respir. Med.* 2010. Vol. 104. P. 197–203.



100. Relationship between genetic polymorphisms of  $\beta_2$ -adrenergic receptor and childhood asthma (Chinese) / X. Zhang et al. // *Lin Chuang Er Ke Za Zhi*. 2008. № 26 (5). P. 399–408.

101. Relationship between polymorphisms in the 5' leader cistron, positions 16 and 27 of the adrenergic  $\beta_2$ -receptor gene and asthma in a Han population from southwest China / L. Zhong et al. // *J. Respir.* 2011. № 37 (1). P. 150–153.

102. Relationship between polymorphisms in  $\beta_2$ -adrenergic receptor gene and ischemic stroke in North Indian Population: a hospital based case control study / A. Kumar et al. // *BMC Res. Notes*. 2014. № 25 (7). P. 396–398.

103. Relationship between polymorphisms of IL-13 gene and  $\beta_2$ -AR gene and asthma (Chinese) / X. H. Shi et al. // *Shan Dong Yi Yao*. 2008. № 48 (32). P. 119–121.

104. Relationship between  $\beta_2$ -adrenergic receptor polymorphisms and bronchial asthma in the elderly (Chinese) / Y. Y. Qiu et al. // *Shi Yong Lao Nian Yi Xue*. 2008. № 22 (2). P. 105–107.

105. Relationships of adrenoceptor polymorphisms with obesity / B. Kortner et al. // *Intern. J. Obesity*. 1999. Vol. 10. P. 1099–1100.

106. Repeated cross-sectional survey of patient-reported asthma control in Europe in the past 5 years / P. Demoly et al. // *Eur. Respir. J.* 2012. Vol. 21, № 123. P. 66–74.

107. Role and contribution of viral respiratory infections to asthma / W. W. Busse et al. // *Eur. J. Allergy Clin. Immunol.* 1993. Vol. 48. P. 57–61.

108. Role of  $\beta_1$ - and  $\beta_2$ -adrenoceptor polymorphisms in heart failure: a case-control study / L. Covolo et al. // *Eur. Heart J.* 2004. Vol. 25. P. 1534–1541.

109. Single-nucleotide polymorphisms in genes predisposing to asthma in children of Chinese Han nationality / H. Li, D. Xiaoyan et al. // *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2009. № 19 (5). P. 391–395.

110. SPINK5 and ADRB<sub>2</sub> haplotypes are risk factors for asthma in Mexican pediatric patients / N. E. Martinez-Aguilar et al. // *J. Asthma*. 2015. Vol. 52. P. 232–239.

111. Study on the association between  $\beta_2$ -adrenergic receptor genetic polymorphisms and asthma in the population of Inner Mongolia (Chinese) / L. Y. Cui et al. // *Zhong Guo Lin Chuang Yi Xue*. 2007. № 14 (4). P. 477–481.

112. Systematic review and meta-analysis of the association between  $\beta_2$ -adrenoceptor polymorphisms and asthma: a HuGE review / A. Thakkestian et al. // *Am. J. Epidemiol.* 2005. № 162 (3). P. 201–211.

113. Tachyphylaxis to  $\beta_2$ -agonists in Spanish asthmatic patients could be modulated by  $\beta_2$ -adrenoceptor gene polymorphisms / J. Telleria et al. // *Respir. Med.* 2006. Vol. 100, № 6. P. 1072–1078.

114. The control level of bronchial asthma in dependence of genotype by BCL1 polymorphism of glucocorticoids receptor gene and body mass index / V. V. Kmyta et al. // *Europ. J. Med.* 2014. Vol. 5, № 3. P. 144–148.

115. The different effects of a Gln27Glu  $\beta_2$ -adrenoceptor gene polymorphism on obesity in males and in females / L. Hellström et al. // *J. Intern. Med.* 2008. Vol. 245. P. 253–259.

116. The functional relevance of Arg16Gly and Gln27Glu  $\beta_2$ -adrenoreceptor polymorphism in patients with asthma and allergic rhinitis / M. Cichy et al. // *Folia. Med. Cracov. Folia. Med.* 2005. № 46 (1–2). P. 33–51.

117. The genetic basis of the etiopathogenesis of bronchial asthma / A. Y. Asanov et al. // *Sib. Med. J.* 2010. № 3 (3). P. 82–85.

118. The Gln27Glu  $\beta_2$ -adrenergic receptor variant is associated with obesity due to subcutaneous fat accumulation in Japanese men / Y. Mori et al. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2009. Vol. 258. P. 138–140.

119. The glutamine 27  $\beta_2$ -adrenoceptor polymorphism is associated with elevated IgE levels in asthmatic families / J. C. Dewar et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 1997. Vol. 100. P. 261–265.

120. The public health implications of asthma / J. Bousquet et al. // *Bulletin of the World Health Organiz.* 2005. Vol. 83. P. 548–554.

121. The role of pharmacogenomics in improving the management of asthma / S. Kazani et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010. № 125 (2). P. 295–302.

122. The  $\beta_2$ -adrenoceptor gene and hypertension: is it the promoter or the coding region or neither? / I. Hahntow et al. // *J. Hypertension*. 2006. Vol. 24 (6). P. 1003–1007.

123. The  $\beta$ -adrenoceptor / M. Johnson et al. // *J Allergy Clin Immunol*. 2006. Vol. 117. P. 18–24.

124. Tiotropium is noninferior to salmeterol in maintaining improved lung function in patients with asthma / E. Bateman et al. // *J. Alergy. Clin. Immunol*. 2011. Vol. 128. P. 315–322.

125. Use of regularly scheduled albuterol treatment in asthma: genotypestratified, randomized, placebocontrolled crossover trial / E. Israel et al. // *Lancet*. 2004. Vol. 364. P. 1505–1512.

126.  $\beta_2$ -Adrenergic receptor (ADRB2) gene polymorphisms and the risk of asthma: a meta-analysis of case-control studies / S. Q. Liang et al. // *PLoS One*. 2014. Vol. 11. P. 104–108.

127.  $\beta_2$ -Adrenergic receptor gene and resting hemodynamics in European and African American youth / H. Snieder et al. // *Obesity (Silver Spring)*. 2011. Vol. 19, № 3. P. 595–603.

128.  $\beta_2$ -Adrenergic receptor gene Arg16Gly-polymorphism is associated with therapeutic efficacy of benazepril on essential hypertension in Chinese / G. Huang et al. // *Clin. Exp. Hypertens*. 2004. Vol. 26. P. 581–592.

129.  $\beta_2$ -Adrenergic receptor gene association with overweight and asthma in children and adolescents and its relationship with physical fitness / N. Leite et al. // *Rev. Paul. Pediatr*. 2015. № 33 (4). P. 381–386.

130.  $\beta_2$ -adrenergic receptor gene polymorphism, age, and cardiovascular phenotypes / M. Castellano et al. // *Hypertension*. 2003. Vol. 41. P. 361–367.

131.  $\beta_2$ -adrenergic receptor gene polymorphisms Gln27Glu, Arg16Gly in patients with heart failure / A. J. Mansur et al. // *BMC Cardiovascular Disorders*. 2009. № 34 (1). P. 51–58.

132.  $\beta_2$ -Adrenergic receptor polymorphisms affect airway responsiveness to salbutamol in asthmatics / Y. Kotani et al. // *J. Asthma*. 1999. Vol. 36. P. 583–590.

133.  $\beta_2$ -Adrenergic receptor polymorphisms are associated with asthma and COPD in adults / C. Melanie et al. // *J. Human Genetics*. 2006. Vol. 51. P. 94–98.
134.  $\beta_2$ -adrenergic receptor genetic variants and risk of sudden cardiac death / N. Sotoodehnia et al. // *PLoS Genet*. 2016. Vol. 12. P. 1842–1848.
135.  $\beta_2$ -adrenoceptor Arg16Gly-polymorphism, airway responsiveness, lung function and asthma in infants and children / S. W. Turner et al. // *J Allergy Clin Immunol*. 2016. Vol. 138. P. 107–113.
136.  $\beta_2$ -Adrenoceptor functional gene variants, obesity, and blood pressure level interactions in the general population / A. C. Pereira et al. // *Hypertension*. 2003. Vol. 42. P. 685–692.
137.  $\beta_2$ -adrenoceptor polymorphism and bronchoprotective sensitivity with regular short- and long-acting  $\beta_2$ -agonist therapy / B. Lipworth et al. // *Clin. Sci. (Lond.)*. 1999. Vol. 96. P. 253–259.
138.  $\beta_2$ -Adrenoreceptor polymorphisms in asthmatic and non-asthmatic schoolchildren from Colombia and their relationship to treatment response / C. Isaza et al. // *Pediatr. Pulmonol*. 2012. Vol. 47. P. 848–855.