

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА β_2 -АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ И ТЕЧЕНИЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Н. Чичкова, доктор медицинских наук,
В. Фисенко, академик РАМН, профессор,
В. Кукес, академик РАМН, профессор,
И. Игнатъев, кандидат биологических наук
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Центр клинической фармакологии Научного центра экспертизы
средств медицинского применения Минздрава России
E-mail: nvchichkova@mail.ru

У пациентов с бронхиальной астмой без генотипа 16ArgArg⁺ зарегистрировано более частое развитие обострений заболевания при отсутствии адекватной противовоспалительной терапии. Использование ингаляционных глюкокортикостероидов, а также β_2 -адреномиметиков длительного действия для плановой терапии больных позволяет значительно уменьшить количество обострений.

Ключевые слова: бронхиальная астма, аллергический ринит, полипозный риносинусит, ген β_2 -адренорецепторов.

Бронхиальная астма (БА) — типичное многофакторное заболевание, развитие которого определяется сложным взаимодействием разных генов и факторов внешней среды [7, 14]. С помощью полногеномных скрининговых исследований выявлено более 100 генов, ассоциированных с БА и рядом других аллергических заболеваний [5, 15, 16]. Их подразделяют на 4 группы:

- гены врожденного иммунного ответа и иммунорегуляции;
- гены, связанные с дифференцировкой и функционированием Т-хелперов 2-го типа (Th2);
- гены иммунитета слизистых оболочек дыхательных путей (ДП);
- гены, ассоциированные с легочной функцией, ремоделированием дыхательных путей (ДП) и бронхиальной гиперреактивностью [24].

Функционально-дефектные аллели указанных генов обуславливают предрасположенность к болезни и (или) вариативности ответа на проводимую противоастматическую терапию. Особенно активно в последние годы изучается ген β_2 -адренорецепторов (*ADRB2*), относящийся к группе генов легкой функции [9].

Связь особенностей клинического течения БА с функцией β -адренорецепторов (β -АР) впервые была обсуждена в 1968 г. А. Szentivany [22], предложившим гипотезу, согласно которой БА характеризуется дисбалансом вегетативного фрагмента регуляции тонуса бронхов. Причем у больных БА понижена чувствительность β -АР к эндогенным катехоламинам, что приводит к уменьшению бронходилатации. Позже С. Reed [18] выявил у больных БА гиперчувствительность М-холинорецепторов бронхов к ацетилхолину, обуславливающую бронхоспазм и повышение секреции бронхиальных желез, а также генетически детерминированную дисфункцию β -АР.

β_2 -АР обнаружены в легких, в том числе в эпителиальных клетках, пневмоцитах 1-го и 2-го порядка, эндотелии легочных капилляров, гладкомышечных элементах бронхов, альвеолярных макрофагах, тучных клетках, эозинофилах, холинергических волокнах [6]. Стимуляция β_2 -АР приводит к расслаблению гладких мышц бронхов, изменению тонуса сосудов вследствие холинергического влияния, снижению секреции бронхиальных желез и стимуляции высвобождения сурфактанта.

Известно, что в бронхах преобладают неиннервируемые β_2 -АР, на которые действует циркулирующий в крови адреналин. Стимуляция β_2 -АР сопровождается бронхоспазмолитическим эффектом. Эти рецепторы сопряжены с G-белками, один из них — Gs — участвует во взаимодействии с аденилатциклазой, активация которой агонистами β_2 -АР приводит к возрастанию уровня циклических аденозинмонофосфатов (цАМФ) в гладкомышечных элементах ДП. В результате этого процесса отмечаются локальное уменьшение содержания Ca^{2+} , угнетение гидролиза инозитола, активация цАМФ-зависимой протеинкиназы, которая ослабляет эффект фосфорилирования «легких» цепей миозина. В итоге развивается релаксация гладкомышечных элементов в ДП. Кроме того, агонисты β_2 -АР способны активировать K^+ (maxi) каналы за счет прямого действия, независимо от цАМФ. Активация β_2 -АР в клеточных элементах ДП приводит к угнетению процессов дегрануляции тучных клеток и высвобождения биологически активных веществ и цитокинов, оказывающих бронхоспазмогенное действие. Снижается также интенсивность процессов хемотаксиса, адгезии и активации лейкоцитов, увеличивается мукоцилиарный транспорт, ослабляется экстравазация белков плазмы, предотвращается повреждение эпителиальных клеток, восстанавливается микроциркуляция, подавляются холинергические влияния на ДП [6].

Указанные механизмы определяют возможность и необходимость широкого использования β_2 -адреномиметиков (β_2 -АМ) в терапии БА [1]. У большинства пациентов применение β_2 -АМ в терапевтических дозах безопасно и эффективно, однако в последние годы показано, что у части больных БА применение β_2 -АМ может сопровождаться не только недостаточным бронхолитическим эффектом, но и развитием ряда побочных явлений [9]. Функциональная активность β_2 -АР определяет ответ на β_2 -АМ и зависит от многих факторов: последовательности аминокислот в структуре β_2 -АР; воздействия глюкокортикостероидов (ГКС), а также медиаторов воспаления. Последние, оказывая повреждающее действие, уменьшают количество β_2 -АР на поверхности клеточной мембраны.

Принято считать, что для β_2 -АР характерна возможность формирования тахифилаксии или «быстрой» толерантности к β_2 -АМ, чаще при длительном применении или в высоких концентрациях, в основе чего лежат процессы формирования десенситизации — уменьшения чувствительности рецепторного аппарата ДП. Одним из вариантов развития десенситизации является уменьшение количества β_2 -АР (после длительного воздействия β_2 -АМ) на поверхности клеток, которое не может быть восполнено в короткие сроки. ГКС, напротив, усиливают экспрессию гена *ADRB2*, восстанавливая таким образом уровень β_2 -АР. Изменение аминокислотной последовательности β_2 -АР также может приводить к нарушению функционирования β_2 -АР [25].

Ген *ADRB2* находится на длинном плече хромосомы 5 (5q31-32) в составе кластера, включающего также ген ГКС-рецептора (*NR3C1*), гены рецепторов к интерлейкинам (ИЛ3, ИЛ4, ИЛ5, ИЛ9, ИЛ13) и гранулоцитарно-макрофагальному

колониестимулирующему фактору (GM-CSF) [5]. E. Reihaus и соавт. описали [19] в кодирующей части гена *ADRB2* 9 однонуклеотидных замен, 2 из которых (приводящие к замене соответственно Arg16Gly и Gln27Glu в полипептиде) встречаются с высокой частотой. Изменение аминокислотной последовательности приводит к соответствующему изменению конформации рецепторного белка, что, в свою очередь, может стать причиной сбоя в работе β_2 -АР и определить не только недостаточную эффективность β_2 -АМ у больных БА, но и стать фактором риска развития побочных эффектов [19].

Первые полномасштабные фармакогенетические исследования β_2 -АР начались в конце XX века. Было установлено, что примерно у 60% больных БА выявляется различный прирост объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) при ингаляции β_2 -АМ короткого действия, что не связано с возрастными, половыми различиями, а также исходным уровнем ОФВ₁. Между тем данные об ассоциации генетического полиморфизма β_2 -АР с изменением легочной функции весьма противоречивы. Так, F. Martínez и соавт. [12] провели генотипирование среди 269 детей с БА и обнаружили, что гомозиготные носители 16ArgArg обладают большей чувствительностью (в 5,3 раза) к альбутеролу (ингаляционному β_2 -АМ короткого действия), чем носители 16GlyGly. Ассоциации полиморфизма гена *ADRB2* с особенностями лекарственного ответа при регулярном (4 раза в день) или «по потребности» применении альбутерола изучены E. Israel и соавт. [10]. При сравнении степени прироста ОФВ₁ после ингаляции альбутерола обнаружено достоверно большее увеличение показателей ОФВ₁ при однократном применении у гомозиготных носителей 16ArgArg, чем у носителей 16GlyGly [11]. Вместе с тем показано, что у пациентов с генотипом 16ArgArg при регулярном использовании альбутерола были ниже показатели утренней пиковой скорости выдоха (ПСВ), чем у пациентов с таким же генотипом, использовавших альбутерол «по потребности». Было высказано предположение, что при регулярном приеме β_2 -АМ короткого действия у пациентов с генотипом 16ArgArg развивается десенситизация β_2 -АР. Аналогичные результаты получены D. Taylor и соавт. [23], также обнаружившими увеличение частоты обострений у больных БА с генотипом 16ArgArg при регулярном применении β_2 -АМ короткого действия. Подчеркнем, что гомозиготные носители 16ArgArg составляют 1/6 часть европеоидного населения США [26].

В исследованиях *in vitro* показано, что генетический полиморфизм β_2 -АР в 16-й и 27-й аминокислотных позициях ассоциирован с выраженностью негативной β_2 -агонистиндуцированной регуляции и десенситизации рецептора. Так, аллель 16Gly ассоциирован с увеличением склонности к негативной регуляции. Существует также мнение, что β_2 -АР у лиц, в генотипе которых присутствует аллель 16Gly, исходно находятся в состоянии негативной регуляции из-за воздействия эндогенных катехоламинов, что и определяет у них более редкое развитие тахифилаксии при постоянном приеме β_2 -АМ, чем у гомозиготных носителей 16ArgArg [4].

Последующие фармакогенетические исследования были посвящены изучению ассоциации полиморфизма гена *ADRB2* с изменением легочной функции на фоне регулярного применения β_2 -АМ длительного действия [20]. Поводом для этого послужили результаты плацебоконтролируемых исследований β_2 -АМ длительного действия, в частности, салметерола. В исследовании SMART (2006) [13] выявлено достоверное учащение летальных исходов на фоне 28-недельной терапии салметеролом по сравнению с плацебо. При оценке этих результатов возникли предположения о возможной ассоциации полимор-

физма гена *ADRB2* с увеличением частоты внезапной смерти на фоне приема салметерола. В 2009 г. завершено 18-недельное исследование LARGE [21], в котором участвовали взрослые пациенты со среднетяжелой БА. Все больные получали базисную терапию ингаляционными ГКС (ИГКС – беклометазона дипропионат – по 240 мкг дважды в сутки) в сочетании с салметеролом (100 мкг/сут) или плацебо. После 18 нед терапии в обеих группах отмечен достоверный рост утренней ПСВ по сравнению с плацебо. Отличий в зависимости от генотипа по локусу *ADRB2* не выявлено. Частота обострений за период исследования не различалась при сравнении подгрупп с различным генотипом, на фоне лечения не зарегистрированы и серьезные побочные эффекты. Был сделан вывод, что регулярное применение салметерола в комбинации с ИГКС нивелирует особенности ответа на β_2 -АМ длительного действия у пациентов с различными генотипами по локусу *ADRB2*.

Между тем вопрос об ассоциации полиморфизма гена *ADRB2* с тяжестью течения БА остается открытым. В исследованиях D. Contopoulos-Ioannidis и соавт. продемонстрирована ассоциация гомозиготного генотипа 16GlyGly с тяжестью течения БА [17]. Так, у пациентов с генотипами 16GlyGly и 16ArgGly риск формирования тяжелого течения БА и развития ночных приступов БА в 2,2 раза больше, чем у пациентов с генотипом 16ArgArg [8]. В то же время в многоцентровом исследовании с участием 604 больных БА [17] установлено, что среди пациентов, не получающих ИГКС, риск развития неконтролируемой БА достоверно выше (в 2,73 раза) у лиц с генотипом 16ArgArg, чем при генотипе 16GlyGly. У пациентов с генотипами 16ArgArg и 16ArgGly отмечены достоверно ($p < 0,003$) большее снижение ОФВ₁ через 1 год наблюдения, а также увеличение выраженности бронхиальной гиперреактивности по сравнению с показателями при генотипе 16GlyGly. В случае применения у больных ИГКС и β_2 -АМ длительного действия данных различий не наблюдалось [17].

Результаты исследований отечественных авторов также неоднородны. Так, было показано, что у пациентов с генотипом 16GlyGly при исследовании бронходилатационного ответа на β_2 -АМ короткого действия был обнаружен более низкий прирост показателей ОФВ₁, что, возможно, связано с наличием у них толерантности к эндогенным катехоламинам [3, 7]. Н.М. Ненашевой обнаружено, что выраженность бронходилатационного ответа на β_2 -АМ короткого действия у пациентов с генотипом 16ArgArg значимо меньше, чем при других генотипах [2].

Таким образом, вопрос об ассоциации полиморфизма гена *ADRB2* с различными аспектами этиологии БА и с особенностями лекарственного ответа при ее лечении активно изучается, однако единое мнение пока не сформировалось.

Целью нашего исследования было изучение полиморфизма гена *ADRB2* у больных БА с сочетанной патологией верхних дыхательных путей (ВДП). В исследовании участвовали 53 больных БА с заболеваниями полости носа (ПН) и околоносовых пазух (ОНП), находившиеся на лечении в клинике факультетской терапии им. В.Н. Виноградова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Всем больным проводили стандартное общеклиническое обследование, спирометрию с оценкой обратимости бронхиальной обструкции, тщательное оториноларингологическое обследование. У 29 (54,7%) обследованных БА сочеталась с аллергическим ринитом, у 24 (45,3%) – с полипозным риносинуситом.

После подписания пациентами специального информированного согласия у них с целью получения генетического материала брали 2 мл цельной крови. Генетический анализ

Таблица 1

Подгруппы больных с учетом генотипа по локусу <i>ADRB2</i>			
Показатель	1-я подгруппа 16ArgArg ⁺ (n=9)	2-я подгруппа 16ArgArg ⁻ (n=44)	P
Пол:			
мужчины	0	10	–
женщины	9	34	0,12
Форма БА, абс. (%):			
атопическая	1 (11,1)	6 (13,6)	0,66
инфекционно-зависимая	3 (33,3)	24 (54,5)	0,21
инфекционно-зависимая + аспиринная	5 (55,6)	14 (31,8)	0,16
Степень тяжести БА, абс. (%):			
легкая	1 (11,2)	10 (22,7)	0,39
среднетяжелая	4 (44,4)	21 (47,7)	0,57
тяжелая	4 (44,4)	13 (29,6)	0,30
Аллергический ринит, абс. (%)	4 (44,4)	25 (56,8)	0,37
Полипозный риносинусит, абс. (%)	5 (55,6)	19 (43,2)	0,37
Длительность БА, годы	10,90±11,06	9,4±10,6	0,97
Длительность заболевания ВДП, годы	15,8±14,6	9,31±8,2	0,25
ОФВ ₁ , %	60,1±19,1	71,5±14,3	0,14
Средний прирост ОФВ ₁ , %	21,00±6,76	16,6±7,03	0,048

проводили на базе Центра клинической фармакологии Научного центра экспертизы средств медицинского применения Минздрава России. В соответствии с Международной декларацией о генетических данных человека, образцы крови поступали в лабораторию в обезличенном виде с маркировкой в виде буквенно-цифрового кода, что позволяло исключить их идентификацию с конкретным пациентом. ДНК выделяли стандартным фенольным методом с протеиназой К. Генотипирование осуществлялось методом ПЦР ПДРФ (полимеразная цепная реакция с последующим изучением полиморфизма длин рестрикционных фрагментов). В ходе амплификации образовался продукт длиной 241 п.н. В случае наличия аллеля 16Gly исходный продукт расщеплялся рестриктазой *VanH1* на фрагменты длиной 220 и 21 п.н., в случае аллеля 16Arg – не расщеплялся.

Генотипирование выявило у 9 (16,9%) больных генотип 16ArgArg, у 18 (34%) – 16GlyGly и у 26 (46,0%) – 16ArgGly.

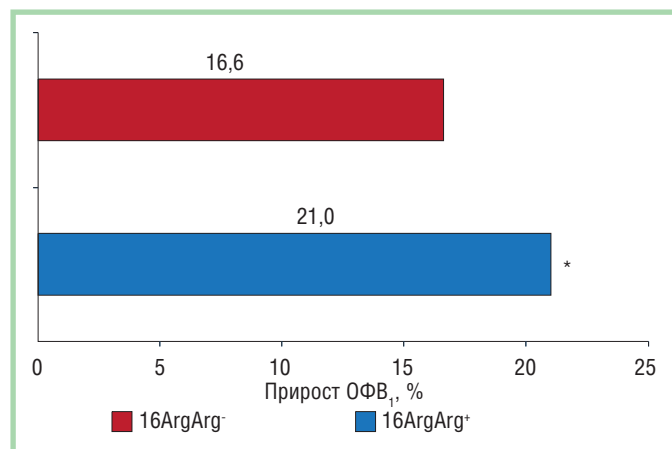


Рис. 1. Изменение ОФВ₁ после ингаляции сальбутамола (400 мкг) в подгруппах с различными генотипами *ADRB2*

С учетом результатов фармакогенетических исследований [14, 18], обнаруживших особую чувствительность β₂-АР у больных БА с генотипом 16ArgArg, пациентов разделили на 2 подгруппы: 1-ю подгруппу (n=9) составили больные с генотипом 16ArgArg⁺, 2-ю (n=44) – с 16ArgArg⁻. Средний возраст больных составил соответственно 48,9 и 45,5 года; практически не различались подгруппы по патогенетическому варианту БА, тяжести течения и длительности заболевания (табл. 1).

Сравнение тяжести поражения ПН и ОНП, длительности течения сопутствующего заболевания ВДП, а также характера поражения ПН и ОНП также не выявило значимых различий у больных разных подгрупп (см. табл. 1).

Вместе с тем, при анализе исследования чувствительности β₂-АР у больных с различными генотипами *ADRB2* по результатам постбронхолитического теста обнаружено, что после ингаляции сальбутамола 400 мкг средний прирост ОФВ₁ у больных с генотипом 16ArgArg значимо (p=0,048) превышает значения, полученные у больных с другими генотипами по данному локусу (рис. 1).

Учитывая противоречивые данные об ассоциации полиморфизма *ADRB2* с тяжестью течения БА, были изучены случаи обострения БА у больных с различными генотипами *ADRB2*.

Исследование случаев обострений в последний год до госпитализации и в течение 3 лет после госпитализации с учетом проводимой лекарственной терапии выявило определенные различия (табл. 2). Показано, что число пациентов, перенесших обострение БА в течение 1 года до госпитализации, было достоверно меньше в подгруппе больных с генотипом 16Arg/Arg.

При анализе терапии, проводимой больным в течение 1 года перед госпитализацией, не выявлено значимых отличий. В обеих подгруппах противовоспалительная терапия по поводу БА была неадекватной. Так, только 2 (22,2%) больных с генотипом 16ArgArg и 17 (38,6%) без этого генотипа постоянно применяли ИГКС. В последующие годы наблюдения количество обострений уменьшалось в обеих подгруппах, статистически значимые различия между подгруппами исчезали (рис. 2).

Таблица 2

Число больных с разными генотипами <i>ADRB2</i> , перенесших обострение БА, абс. (%)			
Период исследования	1-я подгруппа	2-я подгруппа	p
Последний год перед госпитализацией	4 (44,4)	35 (79,5)	0,043
Время наблюдения, годы:			
1-й	0	4 (9,1)	0,46
2-й	1 (11,1)	8 (18,1)	0,51
3-й	3 (33,3)	7 (15,9)	0,21

В последующие 3 года наблюдения при оценке лекарственной терапии значимых отличий не обнаружено. Лечение в обеих группах осуществлялось в соответствии с национальными и международными клиническими рекомендациями по ведению больных БА. Терапия заболевания была постоянной и включала применение ИГКС, β_2 -АМ длительного действия, комбинированных препаратов (ИГКС + β_2 -АМ длительного действия) в дозах, соответствующих тяжести течения БА.

Таким образом, проведенное фармакогенетическое исследование не выявило ассоциации полиморфизма гена *ADRB2* с патогенетическим вариантом, степенью тяжести БА, а также с сопутствующим заболеванием ПН и ОНП. В то же время отмечен статистически значимый прирост прострорнодилатационных значений ОФВ₁ при однократном использовании β_2 -АМ короткого действия у больных с генотипом 16ArgArg, что, вероятно, подтверждает более высокую чувствительность β_2 -адренорецепторов у этих пациентов. Вместе с тем у пациентов, не имеющих данного генотипа, более часто развивались обострения БА при отсутствии адекватной противовоспалительной терапии с использованием ИГКС и β_2 -АМ длительного действия. Лечение больных в соответствии с современными клиническими рекомендациями с использованием ИГКС в дозах, соответствующих тяжести заболевания, а также назначение β_2 -АМ длительного действия для плановой терапии больных позволяет полностью нивелировать эти отличия и значимо уменьшает количество обострений БА.

Литература

1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA), пересмотр 2011 г. Пер. с англ. / М.: Атмосфера, 2012; 108 с.
2. Ненашева Н.М. Клинические фенотипы атопической бронхиальной астмы и дифференциальная тактика диагностики и лечения. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2008; 325 с.
3. Саркисян Л.К. Течение бронхиальной астмы в зависимости от полиморфизма гена β_2 -адренорецептора Arg16Gly. Дис. ... канд. мед. наук. 2006; 115 с.
4. Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатъев И.В. и др. Клиническая фармакогенетика / М.: ГЭОТАР-Медиа. 2007; 248.
5. Трофимов В.И., Миронова Ж.А., Янчина Е.Д. и др. Фармакогенетические аспекты тяжелой астмы // Пульмонология. – 2008; 2: 111–6.
6. Фисенко В.П., Чичкова Н.В. Бета-адреномиметики: эффективность и безопасность при бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких // Врач. – 2007; 7: 37–9.
7. Фрейдлин М.Б., Огородова Л.М., Бердникова Н.Г. и др. Генетика бронхиальной астмы. В кн. Генетика бронхолегочных заболеваний. Под ред. А.Г. Чучалина / М.: Атмосфера, 2010; с. 78–104.
8. Contopoulos-Ioannidis D., Manoli E., Ioannidis J. Meta-analysis of the association of beta-adrenergic receptor polymorphisms with asthma phenotypes // J. Allerg. Clin. Immunol. – 2005; 115 (5): 963–72.
9. Hizawa N. Pharmacogenetics of beta (2)-agonists // Allerg. Intern. – 2011; 60 (3): 239–46.
10. Israel E., Hinchilli V., Ford J. et al. Use of regularly scheduled albuterol treatment in asthma: genotype stratified, randomised placebo-controlled cross-over trial. // Lancet. – 2004; 364 (9444): 1505–12.
11. Israel E., Drazen J., Liggett S. et al. The effect of polymorphisms of the beta(2)-adrenergic receptor on the response to regular use of albuterol in asthma // Am. J. Resp. Crit. Care Med. – 2000; 162 (1): 75–80.
12. Martinez F., Graves P., Baldini M. et al. Association between genetic polymorphisms of the beta2-adrenoreceptor and response to albuterol in children with and without a history of wheezing // J. Clin. Invest. – 1997; 100 (12): 3184–8.
13. Nelson H., Weiss S., Bleeker E. et al. The salmeterol multicenter asthma research trial (SMART): a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol // Chest. – 2006; 129 (1): 15–26.
14. Obeidat M., Hall I. Genetic of complex respiratory diseases: implications for pathophysiology and pharmacology studies // Br. J. Pharmacol. – 2011; 163 (1): 96–105.

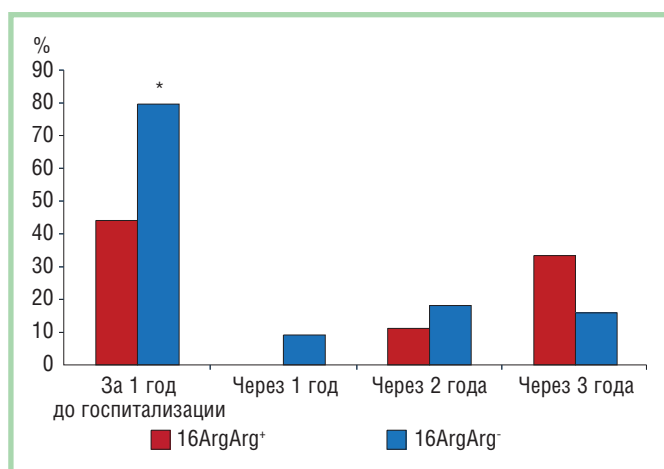


Рис. 2. Число больных, перенесших обострения в течение 1 года до госпитализации и в последующие 3 года наблюдения, в подгруппах с различными генотипами *ADRB2*; * – $p < 0,05$; в остальных случаях $p > 0,05$

15. Ober C., Yao T. The genetic of asthma and allergic disease: a 21st century perspective // Immunol. Rev. – 2011; 242 (1): 10–30.
16. Pascual R., Bleecker E. Pharmacogenetics of asthma // Curr. Opin. Pharmacol. – 2010; 10 (3): 226–35.
17. Rebordosa C., Kogevinas M., Guerra S. et al. ADRB2 Gly16Arg polymorphism, asthma and control and lung function decline // Eur. Resp. J. – 2011; 38 (5): 1029–35.
18. Reed C. Abnormal autonomic mechanisms in asthma // J. Allerg. Clin. Immunol. – 1974; 54 (1): 34–41.
19. Reihnsaus E., Innis M., MacIntyre N. et al. Mutations in the gene encoding for the beta2-adrenergic receptor in normal and asthmatic subjects // Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. – 1993; 8 (3): 334–9.
20. Salpeter S., Buckley N., Ormiston T. et al. Meta-analysis: effect of long-acting beta2-agonists on severe asthma exacerbations and asthma-related deaths // Ann. Intern. Med. – 2006; 144 (2): 904–12.
21. Siroux V., Garcia-Aymerich J. The investigation of asthma phenotypes // Curr. Opin. Allerg. Clin. Immunol. – 2011; 11 (1): 393–9.
22. Szentivanyi A. The beta-adrenergic theory of the atopic abnormality in bronchial asthma // J. Allergy. – 1968; 42: 203–42.
23. Taylor D., Drazen J., Herbison G. et al. Asthma exacerbation during long term beta-agonist use: influence of beta (2) adrenoreceptor polymorphism // Thorax. – 2000; 55 (9): 762–7.
24. Vercelli D. Discovering susceptibility genes for asthma and allergy // Nat. Rev. Immunol. – 2008; 8: 162–82.
25. Walker J., Penn R., Hanania N. et al. New perspectives regarding beta-adrenoreceptor ligands in the treatment of asthma // Br. J. Pharmacol. – 2011; 163 (1): 18–28.
26. Weiss S. New approaches to personalized medicine for asthma: where are we? // J. Allerg. Clin. Immunol. – 2012; 129 (2): 327–34.

β_2 -ADRENOCEPTOR GENE POLYMORPHISM AND THE COURSE OF ASTHMA

N. Chichkova, MD; Professor V. Fisenko, Academician of the Russian Academy of Medical Sciences; Professor V. Kukes, Academician of the Russian Academy of Medical Sciences; I. Ignatyev, Candidate of Biological Sciences
*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
 Center of Clinical Pharmacology, Research Center for Examination of Medical Products, Moscow, Ministry of Health of Russia*

Asthmatic patients without the 16ArgArg+ genotype were recorded to develop exacerbations more frequently if they do not receive adequate anti-inflammatory therapy. The use of inhaled glucocorticosteroids, as well as long-acting β_2 -adrenomimetics for planned therapy in the patients can substantially reduce the number of exacerbations.

Key words: asthma, allergic rhinitis, nasal polyposis rhinosinusitis, β_2 -adrenoreceptor gene.