

УДК 616.248-053.2-08-035:615.015

DOI 10.20538/1682-0363-2017-2-20–31

Для цитирования: Балаболкин И.И., Булгакова В.А., Пинелис В.Г., Тюменцева Е.С. Фармакогенетика и индивидуализированный подход к терапии бронхиальной астмы. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017; 16 (2): 20–31

## Фармакогенетика и индивидуализированный подход к терапии бронхиальной астмы

Балаболкин И.И.<sup>1</sup>, Булгакова В.А.<sup>1</sup>, Пинелис В.Г.<sup>1</sup>, Тюменцева Е.С.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Национальный научно-практический центр здоровья детей (ННПЦЗД)  
Россия, 119991, г. Москва, Ломоносовский пр., 2/1

<sup>2</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова (РНИМУ им. Н.И. Пирогова)  
Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1

### РЕЗЮМЕ

Бронхиальная астма – хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, которое при неадекватном лечении может значительно снижать качество жизни пациентов. В данной статье представлен обзор современных научных исследований, посвященных изучению генетической детерминированности ответа на лечение ингаляционными глюкокортикостероидами, β<sub>2</sub>-агонистами короткого действия и антагонистами лейкотриеновых рецепторов у больных бронхиальной астмой. Рассматривается вклад генетических факторов в вариабельность терапевтического ответа пациентов на каждый класс указанных противоастматических лекарственных средств. Приводятся данные об участии аллеля Gly16 в формировании фенотипа с тяжелым течением бронхиальной астмы и толерантностью к терапии β<sub>2</sub>-агонистами и ингаляционными глюкокортикостероидами. В исследованиях установлена ассоциация генотипа Gly16Gly гена β<sub>2</sub>-адренергического рецептора со сниженным эффектом бронхолитической терапии β<sub>2</sub>-адреномиметиками короткого действия. Показано, что различный ответ на антилейкотриеновые препараты может быть связан с полиморфизмом промотора гена *ALOX5*. На основании обзора исследований сделан вывод о том, что полиморфные варианты генов могут изменять ответ больных бронхиальной астмой на проводимую терапию и их определение может быть использовано для предсказания индивидуальной реакции на конкретные противоастматические медикаментозные средства. Авторы считают, что проведение фармакогенетического тестирования может помочь идентифицировать пациентов, торпидных к лечению.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, генотип, полиморфизм, β<sub>2</sub>-адренорецепторы, глюкокортикоидные рецепторы, 5-липоксигеназа, Cys-LT (цистеинил-лейкотриены), вариабельность терапевтического ответа.

### ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) – хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, клинически проявляемое обратимой бронхиальной обструкцией, возникновение которого связано с воздействием генетических детерминант, прежде всего атопии, и средовых (эпигенетиче-

ских) факторов. В развитии аллергической (атопической) БА ключевая роль принадлежит изменениям в системе врожденного и адаптивного иммунитета, приводящим к формированию Th2 профиля цитокинового ответа, ассоциированного с активацией врожденных лимфоидных клеток 2-го типа (ILC2) и дифференцировкой наивных CD4 Т-лимфоцитов-хелперов в Th2-лимфоциты, с последующим развитием IgE-сенсibilизации и

✉ Булгакова Виля Ахтямовна, e-mail: irvilbulgak@mail.ru.

аллергического воспаления слизистой оболочки бронхов [1].

БА характеризуется гетерогенностью клинических проявлений и их течения [2]. С учетом особенностей клинических и морфологических признаков астмы выделяются ее фенотипы (аллергическая, аспириновая, вирусиндуцированная, астма физического напряжения, тяжелая резистентная к терапии астма, ассоциированная с ожирением астма и др.) [3]. Установлено участие патофизиологических процессов на молекулярном уровне (эндотипов) в механизмах развития БА [4]. При проведении геномных исследований обнаружена сильная ассоциация диагноза БА с маркерами на хромосоме 17q21 [5]. К настоящему времени получены данные о связи с БА и сопутствующими этому заболеванию состояниями полиморфизма более 100 генов [6].

Генетические факторы в значительной мере определяют выраженность терапевтического ответа на лекарственные препараты [7]. Установлено, что ответ организма на лечение генетически детерминирован, при этом доля влияния генетических факторов составляет 20–95% [8]. Фармакогенетические методы исследования позволяют выделить генетические различия, связанные с ответом на проводимую терапию у конкретных больных [9]. Необходимость проведения генетического исследования больных БА обуславливается также вариабельностью систем ферментов, участвующих в метаболизме противоастматических препаратов и наличия индивидуальной чувствительности к ним. Генотипирование – поиск клинически значимых полиморфизмов генов, осуществляющих кодирование изоферментов цитохрома P450, транспортеров, рецепторов и др., может быть одним из инструментов, определяющих возможность проведения индивидуализированной терапии [10].

## ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ОТВЕТА ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

Основными фармакологическими препаратами для лечения БА в настоящее время являются ингаляционные глюкокортикостероиды (ИнГКС), ингибиторы (модификаторы) цистеиниловых лейкотриенов и агонисты  $\beta_2$ -адренорецепторов. БА как заболеванию свойственна широкая вариабельность в ответах организма пациентов на используемые для ее терапии указанные лекарственные средства. Это различие ответа на лечение у 60–80% пациентов может быть обусловлено влиянием генетических факторов и ассоциировано с генотипом больных [11]. В генах установлено наличие различных полиморфных локусов,

участвующих в реализации терапевтического эффекта противоастматических лекарственных препаратов. Полиморфные варианты генов могут изменять ответ больных БА на проводимую терапию, и определение их может быть использовано для предсказания индивидуальной реакции на конкретные медикаментозные средства. Проведение фармакогенетического обследования способствует оптимизации лекарственной терапии у больных БА и позволяет избежать нежелательных побочных явлений на используемые для лечения препараты.

Эффективность медикаментозной терапии при БА зависит от распределения и метаболизма лекарственных препаратов в организме, от изменений в органе-мишени (легких), возраста пациента и наследственной предрасположенности к болезни [12–13]. Анализ результатов фармакогенетических исследований детерминации ответа на лекарственные средства у больных БА свидетельствует о генетически обусловленной вариабельности терапевтического ответа на лечение ИнГКС, антагонистами лейкотриеновых рецепторов и агонистами  $\beta_2$ -адренорецепторов.

### *Ингаляционные глюкокортикостероиды*

ИнГКС обладают выраженной противовоспалительной активностью [14]. Противовоспалительное действие связано со способностью тормозить синтез цитокинов, липидных медиаторов (лейкотриенов, простагландинов), уменьшать количество тучных клеток в тканях за счет торможения синтеза IL-3, ингибировать экскрецию медиаторов эозинофилами и тормозить процесс участия эозинофилов в формировании аллергического воспаления за счет ингибирования синтеза IL-5, GM-CSF и активации апоптоза эозинофилов. Глюкокортикостероиды обладают способностью тормозить синтез regulated on activation, normal t-cell expressed and Secreted (RANTES) в эпителиальных клетках дыхательных путей и секрецию ими провоспалительных цитокинов и липидных медиаторов, уменьшать сосудистую проницаемость и продукцию слизи.

В настоящее время в клинической практике применяют формы ИнГКС, содержащие молекулы бекламетазона дипропионата, будесонида, флутиказона пропионата, циклесонида, мометазона фуората [15]. ИнГКС обладают высоким сродством к глюкокортикоидным рецепторам и способностью продолжительно сохранять терапевтические концентрации их в тканях. Наибольшей противовоспалительной активностью обладает флутиказона пропионат и будесонид, более

выраженное сродство к рецепторам обнаружено у мометазона фууроата, будесонида и флутиказона пропионата.

Воздействие ГКС осуществляется через рецепторы, расположенные в цитоплазме клетки в связанном с белками состоянии. Проникнув через мембрану клетки, ГКС связываются с глюкокортикоидными рецепторами (GR), высвобождающимися из мультипротеинового комплекса и перемещающимися затем в направлении ядра клетки, где участвуют в транскрипции генов. Чувствительность пациентов к экзогенным ГКС зависит от фармакокинетики препарата, его дозы, числа аффинных рецепторов, их функциональной активности (транслокации к ядру и транскрипции генов) [16].

Ген *GR* локализован на хромосоме 5 (5q31-q32) [17]. Описаны несколько полиморфизмов в гене, кодирующем GR (*NR3C1*), связанных с изменением чувствительности к ГКС. Одним из наиболее изученных является однонуклеотидный полиморфизм *VclI* гена *GR*, играющий важную роль в ответе на ГКС [18, 19].

У пациентов с различными генотипами полиморфизма *VclI* гена *GR* более легкие клинические проявления БА установлены у лиц с генотипом *CC* в сравнении с пациентами, имеющими *G*-аллель (генотипы *CG* и *GG*); при тяжелом течении БА у девочек чаще встречается генотип *GG*, чем при легком течении болезни [20].

Полиморфизм *1220A>G* гена *GR*, приводящий к замене аспарагина на серин в позиции 363, ассоциирован с измененной чувствительностью к кортикостероидам [21]. Установлено, что гомозиготность для аллеля *G* в гене *GR* ассоциируется с более выраженным улучшением показателя *ОФВ<sub>1</sub>* у больных со среднетяжелым и тяжелым обострением БА, получившим терапию высокими дозами ИнГКС [22].

S.J. Szefler et al. впервые выявили гетерогенность терапевтического ответа на ИнГКС; по их данным, у 1/3 больных с БА отсутствовал прирост показателя *ОФВ<sub>1</sub>* и снижение выраженности реакции на метахолин при увеличении дозы препарата [23]. У пациентов с БА разных возрастов отмечена вариабельность терапевтического ответа на лечение ИнГКС: от достижения полного контроля до частичного контроля и уменьшения выраженности ее симптомов. При этом у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением БА положительный эффект лечения ИнГКС наблюдается на 5–7-й день лечения в виде уменьшения симптомов астмы и количества используемых ингаляционных  $\beta_2$ -агонистов короткого действия. Нормализация показателя *ОФВ<sub>1</sub>* к 3-й нед лече-

ния происходит у 91,8% больных с тяжелым и у 100% со среднетяжелым течением астмы. Через 3 мес лечения ИнГКС частота обострений БА уменьшается в 3,6 раза. Число госпитализаций больных по поводу обострения БА, получавших регулярное лечение ИнГКС, уменьшилось в 2,4 раза, чем среди пациентов, получавших их периодически. У небольшого количества пациентов (1–10 : 10 000 больных БА) отмечается отсутствие терапевтического эффекта на проводимое ими лечение ИнГКС. Такие пациенты считаются стероидрезистентными, или нечувствительными, к глюкокортикостероидам больными БА.

Стероидрезистентные пациенты имеют сниженные иммунные ответы на ГКС со стороны Т-лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов [24]. Для пациентов с тяжелой БА характерна низкая аффинность рецепторов к ГКС [25]. Показана ассоциативная связь полиморфного маркера *C589T* гена *IL-4* с резистентностью к ИнГКС у больных БА [26]. Идентифицирован вариант гена *FCER2*, кодирующий низкоаффинный рецептор *IgE*, ассоциированный с обострениями БА на фоне применения ИнГКС: риск обострения у больных, получающих лечение, несмотря на наличие протективного эффекта у этих препаратов, связан с заменой аденина гуанином в интроне 9 этого гена [27].

Выявлена ассоциация между полиморфизмом гена *CRHR1*, кодирующего рецептор кортикотропин-релизинг-гормона, с ответом на ИнГКС, оцененным с помощью параметров легочной функции как у взрослых, так и у детей с БА: замена *G* на *T* в интроне 2 гена ассоциирована с увеличением показателя *ОФВ<sub>1</sub>* в 1,5 раза [28]. Обнаруженный эффект ИнГКС связывают с большой структурной инверсией, затрагивающей хромосомный участок, где находится ген *CRHR1*, но не в связи с полиморфизмом этого гена [29].

При изучении генетических факторов, определяющих индивидуальные вариации терапевтического ответа в отношении применения ИнГКС, помимо ассоциативного анализа проводились также и экспрессивные исследования [30]. Последние выполнены на основе предиктивной способности профилей генной экспрессии в отношении предсказания категории чувствительности к ИнГКС – для 15 генов точность предсказания составила 84%.

Результаты обследования пациентов в нашей клинике показали, что тяжелое течение БА с развитием резистентности к лечению ИнГКС сопровождается выраженными нарушениями бронхиальной проходимости, сохраняющимися

на фоне терапии, и ассоциировано с генами *ADRβ2\*46GG*, *ADRβ2\*79GG*, *CYP2D6\*1934GG*, *CYP2D6\*1934GA* [22, 31]. Также установлено, что генотипы *ADRβ2\*46AA*, *ADRβ2\*46AG*, *ADRβ2\*79CC*, *CYP2D6\*1934A* ассоциированы с низким уровнем развития резистентности к терапии ИнГКС у больных атопической БА.

#### Антагонисты β<sub>2</sub>-адренорецепторов

Селективные агонисты β<sub>2</sub>-адренорецепторов короткого действия находят широкое применение для оказания неотложной помощи при острой БА. Назначение ингаляционных β<sub>2</sub>-агонистов способствует быстрому купированию возникших симптомов БА и восстановлению бронхиальной проходимости. К β<sub>2</sub>-агонистам короткого действия относят сальбутамол (вентолин), фенотерол (беротек), тербутамин. Дюрантые β<sub>2</sub>-агонисты (сальметерол, формотерол) находят применение для проведения базисной противовоспалительной терапии в сочетании с ИнГКС [15].

Терапевтический эффект β<sub>2</sub>-агонистов реализуется через β<sub>2</sub>-адренорецепторы, которые присутствуют в гладкомышечных, эпителиальных и железистых клетках дыхательных путей, а также представлены на лимфоцитах, макрофагах и других клетках. Активация β<sub>2</sub>-адренергических рецепторов вызывает бронходилатирующее действие, тормозит высвобождение медиаторов из провоспалительных клеток, снижает проницаемость капилляров, повышает мукоцилиарный клиренс. При длительном применении высоких доз β<sub>2</sub>-агонистов может отмечаться снижение чувствительности к ним рецепторов (десенситизация), приводящее к возникновению толерантности к препарату. Снижение чувствительности адренорецепторов к β<sub>2</sub>-агонистам связано с полиморфизмом гена *ADRβ<sub>2</sub>*, изменениями аминокислотной последовательности в этом гене [32, 33]. Ген *ADRβ<sub>2</sub>* располагается на длинном плече хромосомы 5 рядом с кластером генов, кодирующих цитокины и глюкокортикоидный рецептор. Идентифицировано 19 однонуклеотидных (точечных) замен в кодирующей и промоторной области этого гена, из них четыре замены в аминокислотной последовательности в кодирующей части гена *ADRβ<sub>2</sub>*. Существенную значимость имеет замена в 46-м нуклеотиде азотистого основания аденина на гуанин, приводящая к замене аминокислоты аргинина на глицин в 16-й позиции (Arg16Gly) [32]. Указанная замена находится на участке гена, кодирующем три первых трансмембранных домена рецептора, при этом один из них является лигандсвязывающим. Полиморфизм

Arg16Gly связан с десенситизацией рецептора. Рецептор, имеющийся в структуре Gly16Gly, в большей степени подвержен десенситизации эндогенными катехоламинами в сравнении с рецептором, имеющим в своей структуре Arg16Arg или Arg16Gly [33].

У пациентов с БА выявлена вариабельность ответа на применение β<sub>2</sub>-агонистов [34]. Отсутствие терапевтического ответа на ингаляционные β<sub>2</sub>-агонисты у больных БА связывают с аллелем Gly (генотипы Arg/Gly и Gly/Gly) в положении 16 гена *ADRβ<sub>2</sub>* [35].

Наиболее выраженный ответ на однократное введение β<sub>2</sub>-адреномиметика выявлен в группе пациентов, гомозиготных по Arg в положении 16 (Arg16Arg), по сравнению с гомозиготами по Gly в данном положении (генотип Gly16Gly) [36], что совпадает с результатами обследования 208 детей с различными формами атопической БА в нашей клинике [37]. У этих больных выявлена ассоциация генотипа Gly16Gly гена *ADRβ<sub>2</sub>* с недостаточным эффектом бронхолитической терапии β<sub>2</sub>-адреномиметиками короткого действия; также установлено участие аллеля Gly16 в формировании фенотипа с тяжелым течением БА и толерантностью к терапии как β<sub>2</sub>-адреномиметиками, так и ИнГКС.

Существует мнение, что количество рецепторов Gly16 у больных БА может быть снижено вследствие возможного воздействия эндогенных катехоламинов, что, вероятно, и является причиной низкого бронхоспазмолитического ответа на начальную дозу β<sub>2</sub>-агониста [36].

Полиморфизм гена *ADRβ<sub>2</sub>* в локусе 16 рассматривается как значимый генетический предиктор тахифилаксии к β<sub>2</sub>-агонистам [38]. Установлено, что аллель *ADRβ<sub>2</sub>\*16Gly* ассоциирован с ночной и более тяжелой БА и у этих пациентов отмечена большая зависимость от ГКС [39]. По мере увеличения тяжести течения астмы количество пациентов с хорошим ответом на β<sub>2</sub>-адреномиметики короткого действия уменьшается, а число пациентов с недостаточным ответом на лечение ими увеличивается [40]. Выявление у больных БА полиморфных вариантов гена β<sub>2</sub>-адренорецептора дает возможность прогнозировать эффективность лечения β<sub>2</sub>-агонистами короткого действия.

#### Модификаторы лейкотриенов

В развитии аллергического воспаления дыхательных путей при БА принимают участие различные провоспалительные клетки и медиаторы, среди них цистеинил-лейкотриены (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>, LTB<sub>4</sub>).

Существуют три основных фермента, участвующие в синтезе лейкотриенов: 5-оксипогеназа, LTC<sub>4</sub>-синтаза, отвечающая за продукцию цистеинил-лейкотриена C<sub>4</sub>, и LTA<sub>4</sub>-гидролаза, участвующая в синтезе цистеинил-лейкотриена B<sub>4</sub>. В образовании всех типов цистеинил-лейкотриенов участвует 5-липооксигеназа (ALOX<sub>5</sub>). Установлено, что при ингибировании данного фермента лекарственными препаратами происходит улучшение ряда показателей у больных БА [41].

Ген 5-липооксигеназы (ALOX<sub>5</sub>) кодирует фермент арахидонат 5-липоксигеназу, который является ключевым ферментом в биосинтезе лейкотриенов и липоксинов [42]. Цистеинил-лейкотриены синтезируются из арахидоновой кислоты под воздействием 5-липоксигеназы. Лейкотриены (ЛТ) обладают выраженным провоспалительным действием и вызывают бронхоспазм, повышенное образование слизи, стимулируют приток эозинофилов и других провоспалительных клеток в дыхательные пути, повышают проницаемость кровеносных сосудов. [41]. Большинство патологических эффектов ЛТ при БА реализуется через активацию специфических цистеиниловых рецепторов (Cys-LT), экспрессируемых на тучных клетках, моноцитах, макрофагах, эозинофилах, базофилах, гладкомышечных клетках, Т- и В-лимфоцитах, эндотелиальных клетках и бронхиальных фибробластах. Предупредить развитие воспалительной реакции, опосредуемой ЛТ, можно, заблокировав CysL-R-рецепторы (убрав точку приложения действия ЛТ, обуславливающую бронхоспазм) или ингибировав 5-липоксигеназу (изначально предотвратив продукцию активных ЛТ) [43].

Ингибитор 5-липоксигеназы (зилеутон) прерывает цепочку выработки ЛТ на начальных этапах. Механизм терапевтического действия антагонистов лейкотриеновых рецепторов (монтелукаст, зафирлукаст, пранлукаст) связан с противодействием эффектам ЛТ на уровне их рецепторов. Так, монтелукаст является специфическим конкурентным антагонистом рецепторов типа 1 цистеинил-лейкотриенов (Cys-LT<sub>1</sub> рецепторов) в дыхательных путях [44]. Наличие специфического и обратимого антагонизма к ЛТ рецепторам является определяющим для достижения противовоспалительного и бронходилатирующего эффектов у пациентов с БА. Монтелукаст способствует также снижению и такого маркера воспаления дыхательных путей, как оксид азота в выдыхаемом воздухе (NO<sub>exh</sub>) [45].

По данным контролируемого исследования 336 пациентов 6–14 лет, страдающих БА, с ис-

ходным значением ОФВ<sub>1</sub> 50–85% от должной величины терапия монтелукастом в течение 8 нед способствовала значительному приросту ОФВ<sub>1</sub>. Также отмечено снижение частоты обострений БА, уменьшение потребности в ингаляционных β<sub>2</sub>-симпатомиметиках и повышение качества жизни этих пациентов [46].

Результаты исследования 689 больных персистирующей БА в возрасте 2–5 лет показали, что применение монтелукаста способствовало значительному снижению частоты дневных и ночных симптомов астмы, а также снизило потребность в использовании ГКС [47].

При исследовании эффективности монтелукаста у 549 пациентов в возрасте 2–5 лет с вирусиндуцированной БА установлено, что его применение снижает частоту эпизодов обструкции бронхов на 32%. При этом среднее количество обострений астмы за 1 год уменьшилось в 1,6 раз; также отмечено увеличение продолжительности ремиссии болезни и снижение частоты применения глюкокортикостероидов [48].

Результаты исследования о влиянии монтелукаста на клинические проявления и показатели аллергического воспаления у 41 пациента 6–15 лет с атопической БА, проведенного в нашей клинике, показали положительный терапевтический эффект у 35 (85,4%) больных, который проявлялся исчезновением симптомов, уменьшением потребности в ингаляционных β<sub>2</sub>-агонистах, улучшением бронхиальной проходимости, повышением толерантности к физической нагрузке, снижением частоты обострений [49]. При этом у 64,4% пациентов с БА, пролеченных монтелукастом, выявлено снижение содержания NO<sub>exh</sub> ( $p < 0,02$ ; медиана 7 ppb; 25-й перцентиль – 5,3 ppb; 75-й перцентиль – 25 ppb). Сочетанное использование монтелукаста с ИнгГКС позволило снизить дозу последних в два раза [49].

При своей высокой эффективности и безопасности модификаторы ЛТ (антилейкотриеновые препараты) могут быть гетерогенны по терапевтическому эффекту, что связывается с возможным полиморфизмом генов, участвующих в их метаболизме.

В гене ALOX<sub>5</sub> выявлен полиморфизм вариабельного числа tandemных повторов (VNTR) шестинуклеотидного мотива [5'-GGGCGG-3'], варьирующего 2–8 раз. [42]. Показано, что различный ответ на антилейкотриеновые препараты может быть связан с полиморфизмом переменного числа tandemных повторов (VNTR) промотора ALOX<sub>5</sub> [50]. Этот полиморфизм обусловлен вариабельностью числа мотивов связывания

транс-фактора Sp1 GGGCGG. Наиболее часто промотор гена содержит пять таких мотивов, и снижение их числа приводит к уменьшению активности промотора. Если число мотивов падает до трех, то активность промотора снижается, и это оказывает влияние на ответ на лечение антагонистами лейкотриеновых рецепторов.

Позже было подтверждено, что промоторные полиморфизмы *ALOX5* имеют четкое влияние на эффективность лечения монтелукастом атопической БА и генетическое исследование может выявить тех пациентов, которые способны эффективно ответить на терапию. Лечение монтелукастом снижает риск возникновения обострений БА у носителей мутантного варианта (четыре копии повтора по сравнению с гомозиготами дикого типа) гена 5-липоксигеназы (*ALOX5*) [51]. В другом исследовании выявлена обратная зависимость: монтелукаст снижает количество обострений БА, улучшает показатели ОФВ<sub>1</sub> и способствует снижению частоты приема  $\beta_2$ -агонистов у пациентов с генотипами, гомозиготными по аллелю с пятью повторами (5/5) или гетерозиготными – с четырьмя повторами (4/5), но не 4/4 [52].

Обнаружена несинонимическая замена G1999A (Arg312Gly) гена *SLCO2B1* (кодирует переносчика органических анионов), ассоциированная с варьированием симптомов БА и сывороточного уровня монтелукаста. Оба эти показателя выше у индивидуумов, гомозиготных по 312R, чем гетерозиготных. Продукт гена *SLCO2B1* экспрессируется в желудочно-кишечном тракте, в связи с этим можно полагать, что он связан с фармакокинетикой монтелукаста и таким путем влияет на его терапевтический ответ [53].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фармакогенетическое исследование позволит врачу оценить характер генетических различий с учетом результативности медикаментозного лечения, на этой основе провести оптимальный подбор лекарственных препаратов и осуществить индивидуализированный подход к продолжению терапии пациента [54]. Использование результатов фармакогенетического тестирования при назначении лечения может способствовать снижению финансовых затрат на одного больного [55].

Среди причин вариабельности ответа на фармакотерапию у пациентов с бронхиальной астмой существенное значение имеет генетическая изменчивость, проявляемая полиморфизмом генов. Диагностический поиск клинически значимых полиморфных вариантов генов рецепторов GR, ADR $\beta_2$ , *ALOX5*, определяющих чувствительность

к основным классам фармакотерапии атопической бронхиальной астмы, может помочь идентифицировать пациентов, торпидных к лечению.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья подготовлена в рамках реализации научно-исследовательской программы ФГАУ ННПЦЗД Минздрава России, комплексная тема № 01201156060.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Muraro A., Lemanske R.F.Jr., Hellings P.W., Akdis C.A., Bieber T., Casale T.B., Jutel M., Ong P.Y., Poulsen L.K., Schmid-Grendelmeier P., Simon H.U., Seys S.F., Agache I. Precision medicine in patients with allergic diseases: Airway diseases and atopic dermatitis-PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 137 (5): 1347–1358. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.03.010.
2. Agache I., Akdis C., Jutel M., Virchow J.C. Untangling asthma phenotypes and endotypes // *Allergy.* 2012; 67 (7): 835–846. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2012.02832.x.
3. Wenzel S.E. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches // *Nat. Med.* 2012; 18 (5): 716–725. DOI: 10.1038/nm.2678.
4. Lötvall J., Akdis C.A., Bacharier L.B., Bjermer L., Casale T.B., Custovic A. et al. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome // *J. Allergy Clin Immunol.* 2011; 127 (2): 355–360. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.11.037.
5. Moffatt M.F., Kabesch M., Liang L., Dixon A.L., Strachan D., Heath S., Depner M., von Berg A., Bufe A., Rietschel E. et al. Genetic variants regulating ORMDL3 expression contribute to the risk of childhood asthma // *Nature.* 2007; 448 (7152): 470–473. DOI: 10.1038/nature06014.
6. March M.E., Sleiman P.M., Hakonarson H. The genetics of asthma and allergic disorders // *Discov Med.* 2011; 11 (56): 35–45.
7. Miller S.M., Ortega V.E. Pharmacogenetics and the development of personalized approaches for combination therapy in asthma // *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2013; 13 (5): 443–452. DOI: 10.1007/s11882-013-0372-x.
8. Evans W., McLeod H.L. Pharmacogenomics-drug disposition, drug targets, and side effects // *N. Engl. J. Med.* 2003; 348 (6): 538–549. DOI: 10.1056/NEJMra020526.
9. Ortega V.E., Meyers D.A., Bleecker E.R. Asthma pharmacogenetics and the development of genetic profiles for personalized medicine // *Pharmacogenomics Pers. Med.* 2015; 8: 9–22. DOI: 10.2147/PGPM.S52846. eCollection 2015.

10. Кукес В.Г., Олефир В.Р., Прокофьев А.Б., Ших Е.В., Маринин В.Ф., Раменская Г.В., Хохлов А.А., Журавлева М.В., Демченкова Е.Ю., Жестовская А.С., Руднев С.Г., Сычев Д.А., Румянцев Н.А., Александрова Т.В. Развитие персонализированной медицины в России: взгляд клинического фармаколога // *Клиническая фармакология и терапия*. 2016; 25 (5): 14–17.
11. Drazen J.M., Silverman E.K., Lee T.H. Heterogeneity of therapeutic responses in asthma // *Br. Med. Bull.* 2000; 56 (4): 1054–1070.
12. Silverman E.S., Liggett S.B., Gelfand E.W., Rosenwasser L.J., Baron R.M., Bolk S., Weiss S.T. and Drazen J.M. The pharmacogenetics of asthma: a candidate gene approach // *The Pharmacogenomics J.* 2001; 1 (1): 27–37.
13. Tse S.M., Tantisira K., Weiss S.T. The pharmacogenetics and pharmacogenomics of asthma therapy // *Pharmacogenomics J.* 2011; 11 (6): 383–392. DOI: 10.1038/tpj.2011.46.
14. Barnes P.J. Glucocorticoids // *Chem. Immunol. Allergy*. 2014; 100: 3116. DOI: 10.1159/000359984. Epub 2014 May 22.
15. Балаболкин И.И., Булгакова В.А. Бронхиальная астма у детей. М.: Медицинское информационное агентство, 2015: 144.
16. van Rossum E.F., van den Akker E.L. Glucocorticoid resistance // *Endocr. Dev.* 2011; 20: 127–136. DOI: 10.1159/000321234.
17. Panek M., Pietras T., Fabijan A., Miłanowski M., Wieteska L., Gyrski P., Kuna P., Szemraj J. Effect of glucocorticoid receptor gene polymorphisms on asthma phenotypes // *Exp. Ther. Med.* 2013; 5 (2): 572–580. DOI: 10.3892/etm.2012.809.
18. Pietras T.I., Panek M., Tworek D., Oszejka K., Wujcik R., Gyrski P., Kuna P., Szemraj J. The Bcl I single nucleotide polymorphism of the human glucocorticoid receptor gene h-GR/NR3C1 promoter in patients with bronchial asthma: pilot study // *Mol. Biol. Rep.* 2011; 38 (6): 3953–3958. DOI: 10.1007/s11033-010-0512-5.
19. Cuzzoni E.I., de Iudicibus S., Bartoli F., Ventura A., Decorti G. Association between BclI polymorphism in the NR3C1 gene and in vitro individual variations in lymphocyte responses to methylprednisolone // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2012; 73 (4): 651–655. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2011.04130.x.
20. Жданова М.В., Богданова М.А., Войтович А.Н., Ащепкова О.М., Журавская Е.Э., Трофимова Н.В., Новик Г.А., Ларионова В.И. Особенности течения бронхиальной астмы у детей с различными генотипами BclI полиморфизма гена глюкокортикоидного рецептора // *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2007; 86 (4): 19–24.
21. DeRijk R.H.I., Schaaf M., de Kloet E.R. Glucocorticoid receptor variants: clinical implications // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2002; 81 (2): 103–122.
22. Тюменцева Е.С. Структура и взаимодействие наследственных факторов предрасположенности к развитию атопических болезней у детей // *Российский педиатрический журнал*. 2011; 5: 24–28.
23. Szeffler S.J., Martin R.J., King T.S., Boushey H.A., Cherniack R.M., Chinchilli V.M., Craig T.J., Dolovich M., Drazen J.M., Fagan J.K., Fahy J.V., Fish J.E., Ford J.G., Israel E., Kiley J., Kraft M., Lazarus S.C., Lemanske R.F. Jr., Mauger E., Peters S.P., Sorkness C.A. Asthma Clinical Research Network of the National Heart Lung, and Blood Institute. Significant variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma // *J. Allergy Clin Immunol.* 2002; 109 (3): 410–418.
24. Adcock I.M., Ford P.A., Bhavsar P., Ahmad T., Chung K.F. Steroid resistance in asthma: mechanisms and treatment options // *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2008; 8 (2): 171–178.
25. Barnes P.J. Corticosteroid resistance in airway disease // *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2004; 1 (3): 264–268. DOI: 10.1513/pats.200402-014MS.
26. Stevens A., Ray D.W., Zeggini E., John S., Richards H.L., Griffiths C.E. M., Donn R. Glucocorticoid sensitivity is determined by a specific glucocorticoid receptor haplotype // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89 (2): 892–897.
27. Tantisira K.G., Silverman E.S., Mariani T.J., Xu J., Richter B.G., Klanderman B.J., Litonjua A.A., Lazarus R., Rosenwasser L.J., Fuhlbrigge A.L., Weiss S.T. FCER2: a pharmacogenetic basis for severe exacerbations in children with asthma // *J. Allergy Clin Immunol.* 2007; 120 (6): 1285–1291. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.09.005.
28. Tantisira K.G., Lake S., Silverman E.S., Palmer L.J., Lazarus R., Silverman E.K., Liggett S.B., Gelfand E.W., Rosenwasser L.J., Richter B., Israel E., Wechsler M., Gabriel S., Altshuler D., Lander E., Drazen J., Weiss S.T. Corticosteroid pharmacogenetics: association of sequence variants in CRHR1 with improved lung function in asthmatics treated with inhaled corticosteroids // *Hum. Mol. Genet.* 2004; 13 (13): 1353–1359. DOI: 10.1093/hmg/ddh149.
29. Tantisira K.G., Lazarus R., Litonjua A.A., Klanderman B., Weiss S.T. Chromosome 17: association of a large inversion polymorphism with corticosteroid response in asthma // *Pharmacogenet. Genomics.* 2008; 18 (8): 733–737. DOI: 10.1097/FPC.0b013e3282fe6ebf.
30. Hakonarson H., Bjornsdottir U.S., Halapi E., Bradfield J., Zink F., Mouy M., Helgadóttir H., Gudmundsdóttir A.S., Andrason H., Adalsteinsdóttir A.E., Kristjansson K., Birkisson I., Arnason T., Andresdóttir M., Gislason D., Gislason T., Gulcher J.R., Stefansson K. Profiling of genes expressed in peripheral blood mononuclear cells predicts glucocorticoid sensitivity in asthma patients // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 2005; 102 (41): 14789–14794. DOI: 10.1073/pnas.0409904102.
31. Балаболкин И.И., Брянцева О.Н., Тихомиров Е.Е., Пинелис В.Г., Журкова Н.В., Тюменцева Е.Е., Баязутдинова Г.М., Аверьянова Н.С. Генетические маркеры эффективности бронхоспазмолитической терапии детей, страдающих атопической бронхиальной астмой // *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2008; 2: 53–58.

32. Васьяковский Н.В., Огородова Л.М., Фрейдин М.Б., Серебров В.Ю., Петровский Ф.И., Деев И.А. Роль полиморфизма гена  $\beta_2$ -адренергического рецептора в развитии бронхиальной астмы // *Медицинская генетика*. 2006; 1: 10–14.
33. Green S.A., Turki J., Innis M. and Liggett S.B. Amino-terminal polymorphisms of the human  $\beta_2$ -adrenergic receptor impart distinct agonist-promoted regulatory properties // *Biochemistry*. 1994; 33 (32): 9414–9419.
34. Turner S.W., Khoo S.K., Laing I.A., Palmer L.J., Gibson N.A., Rye P., Landau L.I., Goldblatt J., le Souëf P.N.  $\beta_2$ -adrenoceptor Arg16Gly polymorphism, airway responsiveness, lung function and asthma in infants and children // *Clin. Exp. Allergy*. 2004; 34 (7): 1043–1048. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2004.02001.x.
35. Finkelstein Y., Bournissen F.G., Hutson J.R., Shannon M. Polymorphism of the ADRB2 gene and response to inhaled beta-agonists in children with asthma: a meta-analysis // *J. Asthma*. 2009; 46 (9): 900–905. DOI: 10.3109/02770900903199961.
36. Martinez F.D., Graves P.E., Baldini M., Solomon S., Erickson R. Association between genetic polymorphisms of the beta2-adrenoceptor and response to albuterol in children with and without a history of wheezing // *J. Clin. Invest*. 1997; 100 (12): 3184–3188. DOI: 10.1172/JCI119874.
37. Брянцева О.Н., Тихомиров Е.Е., Журкова Н.В., Вознесенская Н.И., Баязутдинова Г.М., Аверьянова Н.С., Балаболкин И.И., Пинелис В.Г. Полиморфизм гена  $\beta_2$ -адренергического рецептора и эффективность бронхолитической терапии у детей с бронхиальной астмой // *Педиатрическая фармакология*. 2007; 4 (3): 35–39.
38. Wechsler M.E., Lehman E., Lazarus S.C., Lemanske R.F. Jr., Boushey H.A., Deykin A., Fahy J.V., Sorkness C.A., Chinchilli V.M., Craig T.J., DiMango E., Kraft M., Leone F., Martin R.J., Peters S.P., Szeffler S.J., Liu W., Israel E. National Heart, Lung, and Blood Institute's Asthma Clinical Research Network. Beta-Adrenergic receptor polymorphisms and response to salmeterol // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2006; 173 (5): 519–526.
39. Pillai S.G., Chiano M.N., White N.J., Speer M., Barnes K.C., Carlsen K., Gerritsen J., Helms P., Lenney W., Silverman M., Sly P., Sundry J., Tsanakas J., von Berg A., Whyte M., Varsani S., Skelding P., Hauser M., Vance J., Pericak-Vance M., Burns D.K., Middleton L.T., Brewster S.R., Anderson W.H., Riley J.H. A genome-wide search for linkage to asthma phenotypes in the genetics of asthma international network families: evidence for a major susceptibility locus on chromosome 2p // *Eur. J. Hum. Genet*. 2006; 14 (3): 307–316. *Erratum in: Eur J Hum Genet*. 2007; 15 (6): 714. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5201532.
40. Балаболкин И.И., Тюменцева Е.С. Генетика атопических болезней у детей // *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2010; 4: 15–22.
41. Mashima R., Okuyama T. The role of lipoxygenases in pathophysiology; new insights and future perspectives // *Redox Biol*. 2015; 6: 297–310. DOI: 10.1016/j.redox.2015.08.006.
42. In K.H., Silverman E.S., Asano K., Beier D., Fischer A.R., Keith T.P., Serino K., Yandava C., de Sanctis G.T., Drazen J.M. Mutations in the human 5-lipoxygenase gene // *Clin. Rev. Allergy Immunol*. 1999; 17 (1–2): 59–69. DOI: 10.1007/BF02737597.
43. Scadding G.W., Scadding G.K. Recent advances in antileukotriene therapy // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol*. 2010; 10 (4): 370–376. DOI: 10.1097/ACI.0b013e32833bfa20.
44. Muijsers R.B., Noble S. Montelukast: a review of its therapeutic potential in asthma in children 2 to 14 years of age // *Paediatr Drugs*. 2002; 4 (2): 123–139. DOI: 10.2165/00128072-200204020-00005.
45. Ghiro L., Zanconato S., Rampon O., Piovan V., Pasquale M.F., Baraldi E. Effect of montelukast added to inhaled corticosteroids on fractional exhaled nitric oxide in asthmatic children // *Eur. Respir J*. 2002; 20 (3): 630–634.
46. Knorr B., Matz J., Bernstein J.A., Nguyen H., Seidenberg B.C., Reiss T.F., Becker A. Montelukast for chronic asthma in 6- to 14-year-old children: a randomized, double-blind trial. Pediatric Montelukast Study Group // *JAMA*. 1998; 279 (15): 1181–1186.
47. Knorr B., Franchi L.M., Bisgaard H., Vermeulen J.H., LeSouef P., Santanello N., Michele T.M., Reiss T.F., Nguyen H.H., Bratton D.L. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of persistent asthma in children aged 2 to 5 years // *Pediatrics*. 2001; 108 (3): E48.
48. Bisgaard H., Zielen S., Garcia-Garcia M.L., Johnston S.L., Gilles L., Menten J., Tozzi C.A., Polos P. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2005; 171 (4): 315–322. DOI: 10.1164/rccm.200407-8940C.
49. Балаболкин И.И., Смирнов И.Е., Ляпунов А.В., Лукина О.Ф., Горюнов А.В., Гончарова Н.В., Реутова В.С. Эффективность лечения монтелукастом детей с бронхиальной астмой // *Вопросы современной педиатрии*. 2006; 5 (5): 35–38.
50. Drazen J.M., Yandava C.N., Dubé L., Szczerback N., Hippensteel R., Pillari A., Israel E., Schork N., Silverman E.S., Katz D.A., Drajesk J. Pharmacogenetic association between ALOX5 promoter genotype and the response to anti-asthma treatment // *Nat. Genet*. 1999; 22 (2): 168–170. DOI: 10.1038/9680.
51. Lima J.J., Zhang S., Grant A., Shao L., Tantisira K.G., Allayee H., Wang J., Sylvester J., Holbrook J., Wise R., Weiss S.T., Barnes K. Influence of leukotriene pathway polymorphisms on response to montelukast in asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2006; 173 (4): 379–385. DOI: 10.1164/rccm.200509-14120C.
52. Telleria J.J., Blanco-Quiros A., Varillas D., Armentia A., Fernandez-Carvajal I., Jesus Alonso M., Diez I. ALOX5 promoter genotype and response to montelukast in mod-

- erate persistent asthma // *Respir. Med.* 2008; 102 (6): 857–861. DOI: 10.1016/j.rmed.2008.01.011.
53. Mougey E.B., Lang J.E., Wen X., Lima J.J. Effect of citrus juice and SLCO2B1 genotype on the pharmacokinetics of montelukast // *J. Clin. Pharmacol.* 2011; 51 (5): 751–760. doi: 10.1177/0091270010374472.
54. Makeeva O.A., Markova V.V., Roses A.D., Puzyrev V.P. An epidemiologic-based survey of public attitudes towards predictive genetic testing in Russia // *Personalized Medicine.* 2010; 7 (3): 291–300. DOI 10.2217/pme.10.23.
55. Stallings S.C., Huse D., Finkelstein S.N., Crown W.H., Witt W.P., Maguire J., Hiller A.J., Sinsky A.J., Ginsburg G.S. A framework to evaluate the economic impact of pharmacogenomics // *Pharmacogenomics.* 2006; 7 (6): 853–862. DOI: 10.2217/14622416.7.6.853.

Поступила в редакцию 22.03.2017

Утверждена к печати 10.05.2017

**Балаболкин Иван Иванович**, д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, гл. науч. сотрудник, отделение пульмонологии и аллергологии, ННПЦЗД, г. Москва.

**Булгакова Виля Ахтямовна**, д-р мед. наук, гл. науч. сотрудник, отдел прогнозирования и планирования научных исследований, ННПЦЗД, г. Москва.

**Пинелис Всеволод Георгиевич**, д-р мед. наук, профессор, гл. науч. сотрудник, лаборатория нейробиологии и фундаментальных основ развития мозга, ННПЦЗД, г. Москва.

**Тюменцева Елена Станиславовна**, д-р мед. наук, профессор кафедры молекулярной и клеточной генетики, РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва.

(✉) Булгакова Виля Ахтямовна, e-mail: irvilbulgak@mail.ru.

УДК 616.248-053.2-08-035:615.015

DOI 10.20538/1682-0363-2017-2-20–31

For citation: Balabolkin I.I., Bulgakova V.A., Pinelis V.G., Tyumentseva E.S. Pharmacogenetics and individualized approach to the therapy of bronchial asthma. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2017; 16 (2): 20–31

## Pharmacogenetics and individualized approach to the therapy of bronchial asthma

Balabolkin I.I.<sup>1</sup>, Bulgakova V.A.<sup>1</sup>, Pinelis V.G.<sup>1</sup>, Tyumentseva E.S.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> National Scientific and Practical Center of Children's Health  
2/1, Lomonosovsky Av., Moscow, 119991, Russian Federation

<sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University  
1, Ostrovitianov Str., Moscow, 117997, Russian Federation

### ABSTRACT

Bronchial asthma is a chronic inflammatory disease of the airways. Ineffective treatment can significantly reduce the quality and duration of life of the patients. The article presents a review of current research devoted to the study of genetic determinism of the response to the treatment with inhaled corticosteroids,  $\beta_2$ -agonists of short-effect and antagonists of leukotriene receptors in patients with bronchial asthma. The contribution of genetic factors to the variability of therapeutic response in patients in each class of these anti-asthmatic drugs is discussed in this article.

Data describing Gly16 allele participation in phenotype formation with poor bronchial asthma course and decreased effectiveness of  $\beta_2$ -agonists therapy and inhaled glucocorticosteroids are also presented. The association of Gly16 genotype gene of  $\beta_2$ -adrenergic receptor with the decreased effect of broncholith therapy of  $\beta_2$ -adrenomimetic receptor of short effect has been determined in this study. It was shown that *ALOX5* gene promotor polymorphism is linked with variations of response to antileukotriene drugs. Thus, it can be concluded that multiform gene variants can change the bronchial asthma patients' response to the conducted therapy and the genetic information can be used to determine the probable prognoses of individuals' reactions to definite anti-asthmatic remedies. The authors consider the pharmacogenetic test to help to identify the patients that are torpid to the treatment.

**Key words:** bronchial asthma, genotype, polymorphism,  $\beta_2$ -adrenoreceptor, glucocorticoid receptors, 5-lipoxygenase, Cys-LT (cysteinyl leukotriene), variability therapeutic response.

## REFERENCES

- Muraro A., Lemanske R.F.Jr., Hellings P.W., Akdis C.A., Bieber T., Casale T.B., Jutel M., Ong P.Y., Poulsen L.K., Schmid-Grendelmeier P., Simon H.U., Seys S.F., Agache I. Precision medicine in patients with allergic diseases: Airway diseases and atopic dermatitis-PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 137 (5): 1347–1358. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.03.010.
- Agache I., Akdis C., Jutel M., Virchow J.C. Untangling asthma phenotypes and endotypes // *Allergy.* 2012; 67 (7): 835–846. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2012.02832.x.
- Wenzel S.E. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches // *Nat. Med.* 2012; 18 (5): 716–725. DOI: 10.1038/nm.2678.
- Lötvall J., Akdis C.A., Bacharier L.B., Bjermer L., Casale T.B., Custovic A. et al. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome // *J. Allergy Clin Immunol.* 2011; 127 (2): 355–360. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.11.037.
- Moffatt M.F., Kabesch M., Liang L., Dixon A.L., Strachan D., Heath S., Depner M., von Berg A., Bufe A., Rietschel E. et al. Genetic variants regulating ORMDL3 expression contribute to the risk of childhood asthma // *Nature.* 2007; 448 (7152): 470–473. DOI: 10.1038/nature06014.
- March M.E., Sleiman P.M., Hakonarson H. The genetics of asthma and allergic disorders // *Discov Med.* 2011; 11 (56): 35–45.
- Miller S.M., Ortega V.E. Pharmacogenetics and the development of personalized approaches for combination therapy in asthma // *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2013; 13 (5): 443–452. DOI: 10.1007/s11882-013-0372-x.
- Evans W., McLeod H.L. Pharmacogenomics-drug disposition, drug targets, and side effects // *N. Engl. J. Med.* 2003; 348 (6): 538–549. DOI: 10.1056/NEJMra020526.
- Ortega V.E., Meyers D.A., Bleecker E.R. Asthma pharmacogenetics and the development of genetic profiles for personalized medicine // *Pharmacogenomics Pers. Med.* 2015; 8: 9–22. DOI: 10.2147/PGPM.S52846. eCollection 2015.
- Kukes V.G., Olefir V.R., Prokofev A.B., Shikh E.V., Marinin V.F., Ramenskaya G.V., Khokhlov A.L., Zhuravleva M.V., Demchenkova E.Yu., Zhestovskaya A.S., Rudnev S.G., Sychev D.A., Romyantsev N.A., Aleksandrova T.V. Razvitie personalizirovannoy meditsiny v Rossii: vzglyad klinicheskogo farmakologa [The development of personalized medicine in Russia: the view of clinical pharmacologist] // *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya – Clinical pharmacology and therapy.* 2016; 25 (5): 14–17 (in Russian).
- Drazen J.M., Silverman E.K., Lee T.H. Heterogeneity of therapeutic responses in asthma // *Br. Med. Bull.* 2000; 56 (4): 1054–1070.
- Silverman E.S., Liggett S.B., Gelfand E.W., Rosenwasser L.J., Baron R.M., Bolk S., Weiss S.T. and Drazen J.M. The pharmacogenetics of asthma: a candidate gene approach // *The Pharmacogenomics J.* 2001; 1 (1): 27–37.
- Tse S.M., Tantisira K., Weiss S.T. The pharmacogenetics and pharmacogenomics of asthma therapy // *Pharmacogenomics J.* 2011; 11 (6): 383–392. DOI: 10.1038/tpj.2011.46.
- Barnes P.J. Glucocorticoids // *Chem. Immunol. Allergy.* 2014; 100: 311–316. DOI: 10.1159/000359984. Epub 2014 May 22.
- Balabolkin I.I., Bulgakova V.A. Bronkhial'naya astma u detey [Bronchial asthma in children]. M.: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo Publ., 2015: 144 (in Russian).
- van Rossum E.F., van den Akker E.L. Glucocorticoid resistance // *Endocr. Dev.* 2011; 20: 127–136. DOI: 10.1159/000321234.
- Panek M., Pietras T., Fabijan A., Miłanowski M., Wieteska L., Gyrski P., Kuna P., Szemraj J. Effect of glucocorticoid receptor gene polymorphisms on asthma phenotypes // *Exp. Ther. Med.* 2013; 5 (2): 572–580. DOI: 10.3892/etm.2012.809.
- Pietras T.I., Panek M., Tworek D., Oszejka K., Wujcik R., Gyrski P., Kuna P., Szemraj J. The Bcl I single nucleotide polymorphism of the human glucocorticoid receptor gene h-GR/NR3C1 promoter in patients with bronchial asthma: pilot study // *Mol. Biol. Rep.* 2011; 38 (6): 3953–3958. DOI: 10.1007/s11033-010-0512-5.
- Cuzzoni E.I., de Iudicibus S., Bartoli F., Ventura A., Decorti G. Association between BclI polymorphism in the NR3C1 gene and in vitro individual variations in lymphocyte responses to methylprednisolone // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2012; 73 (4): 651–655. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2011.04130.x.
- Zhdanova M.V., Bogdanova M.A., Voytovich A.N., Ashchepkova O.M., Zhuravskaya E.E., Trofimova N.V., Novik G.A., Larionova V.I. Osobennosti techeniya bronkhial'noy astmy u detey s razlichnymi genotipami BclI polimorfizma gena glyukokortikoidnogo retseptora [Features of bronchial BA in children with various genotypes of BCL1 – polymorphism of the glucocorticoid receptor] // *Pediatrica im. G.N. Speranskogo – Journal «Pediatrica» named after G.N. Speransky.* 2007; 86 (4): 19–24 (in Russian).
- DeRijk R.H.I., Schaaf M., de Kloet E.R. Glucocorticoid receptor variants: clinical implications // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2002; 81 (2): 103–122.
- Tyumentseva E.S. Struktura i vzaimodeystvie nasledstvennykh faktorov predispolozhennosti k razvitiyu atopicheskikh bolezney u detey [Efficacy genetic markers of broncholytic therapy in children with atopic bronchial asthma] // *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal – Russian Pediatric Journal.* 2011; 5: 24–28 (in Russian).

23. Szeffler S.J., Martin R.J., King T.S., Boushey H.A., Cherniack R.M., Chinchilli V.M., Craig T.J., Dolovich M., Drazen J.M., Fagan J.K., Fahy J.V., Fish J.E., Ford J.G., Israel E., Kiley J., Kraft M., Lazarus S.C., Lemanske R.F.Jr., Mauger E., Peters S.P., Sorkness C.A. Asthma Clinical Research Network of the National Heart Lung, and Blood Institute. Significant variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma // *J. Allergy Clin Immunol.* 2002; 109 (3): 410–418.
24. Adcock I.M., Ford P.A., Bhavsar P., Ahmad T., Chung K.F. Steroid resistance in asthma: mechanisms and treatment options // *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2008; 8 (2): 171–178.
25. Barnes P.J. Corticosteroid resistance in airway disease // *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2004; 1 (3): 264–268. DOI: 10.1513/pats.200402-014MS.
26. Stevens A., Ray D.W., Zeggini E., John S., Richards H.L., Griffiths C.E. M., Donn R. Glucocorticoid sensitivity is determined by a specific glucocorticoid receptor haplotype // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89 (2): 892–897.
27. Tantisira K.G., Silverman E.S., Mariani T.J., Xu J., Richter B.G., Klanderman B.J., Litonjua A.A., Lazarus R., Rosenwasser L.J., Fuhlbrigge A.L., Weiss S.T. FCER2: a pharmacogenetic basis for severe exacerbations in children with asthma // *J. Allergy Clin Immunol.* 2007; 120 (6): 1285–1291. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.09.005.
28. Tantisira K.G., Lake S., Silverman E.S., Palmer L.J., Lazarus R., Silverman E.K., Liggett S.B., Gelfand E.W., Rosenwasser L.J., Richter B., Israel E., Wechsler M., Gabriel S., Altshuler D., Lander E., Drazen J., Weiss S.T. Corticosteroid pharmacogenetics: association of sequence variants in CRHR1 with improved lung function in asthmatics treated with inhaled corticosteroids // *Hum. Mol. Genet.* 2004; 13 (13): 1353–1359. DOI: 10.1093/hmg/ddh149.
29. Tantisira K.G., Lazarus R., Litonjua A.A., Klanderman B., Weiss S.T. Chromosome 17: association of a large inversion polymorphism with corticosteroid response in asthma // *Pharmacogenet. Genomics.* 2008; 18 (8): 733–737. DOI: 10.1097/FPC.0b013e3282fe6ebf.
30. Hakonarson H., Bjornsdottir U.S., Halapi E., Bradfield J., Zink F., Mouy M., Helgadottir H., Gudmundsdottir A.S., Andrason H., Adalsteinsdottir A.E., Kristjansson K., Birkisson I., Arnason T., Andresdottir M., Gislason D., Gislason T., Gulcher J.R., Stefansson K. Profiling of genes expressed in peripheral blood mononuclear cells predicts glucocorticoid sensitivity in asthma patients // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 2005; 102 (41): 14789–14794. DOI: 10.1073/pnas.0409904102.
31. Balabolkin I.I., Bryantseva O.N., Tikhomirov E.E., Pinelis V.G., Zhurkova N.V., Tyumentseva E.E., Bayazutdinova G.M., Aver'yanova N.S. Geneticheskie markery effektivnosti bronkhospazmoliticheskoy terapii detey, stradayushchikh atopicheskoy bronkhial'noy astmoy [Efficacy genetic markers of broncholytic therapy in children with atopic bronchial asthma] // *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya – Immunopathology, allergology, infectology.* 2008; 2: 53–58 (in Russian).
32. Vas'kovskiy N.V., Ogorodova L.M., Freydin M.B., Serebrov V.Yu., Petrovskiy F.I., Deev I.A. Rol' polimorfizma gena  $\beta_2$ -adrenergicheskogo retseptora v razvitiy bronkhial'noy astmy [The role of  $\beta_2$ -adrenoceptor polymorphism in bronchial asthma development] // *Meditsinskaya genetika – Medical Genetics.* 2006; 1: 10–14 (in Russian).
33. Green S.A., Turki J., Innis M. and Liggett S.B. Amino-terminal polymorphisms of the human  $\beta_2$ -adrenergic receptor impart distinct agonist-promoted regulatory properties // *Biochemistry.* 1994; 33 (32): 9414–9419.
34. Turner S.W., Khoo S.K., Laing I.A., Palmer L.J., Gibson N.A., Rye P., Landau L.I., Goldblatt J., le Souëf P.N.  $\beta_2$  adrenoceptor Arg16Gly polymorphism, airway responsiveness, lung function and asthma in infants and children // *Clin. Exp. Allergy.* 2004; 34 (7): 1043–1048. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2004.02001.x.
35. Finkelstein Y., Bournissen F.G., Hutson J.R., Shannon M. Polymorphism of the ADRB2 gene and response to inhaled beta-agonists in children with asthma: a meta-analysis // *J. Asthma.* 2009; 46 (9): 900–905. DOI: 10.3109/02770900903199961.
36. Martinez F.D., Graves P.E., Baldini M., Solomon S., Erickson R. Association between genetic polymorphisms of the beta2-adrenoceptor and response to albuterol in children with and without a history of wheezing // *J. Clin. Invest.* 1997; 100 (12): 3184–3188. DOI: 10.1172/JCI119874.
37. Bryantseva O.N., Tikhomirov E.E., Zhurkova N.V., Voznesenskaya N.I., Bayazutdinova G.M., Aver'yanova N.S., Balabolkin I.I., Pinelis V.G. Polimorfizm gena  $\beta_2$ -adrenergicheskogo retseptora i effektivnost' bronkholiticheskoy terapii u detey s bronkhial'noy astmoy [Polymorphism of the gene of  $\beta_2$ -adrenergic receptor and efficiency of the broncholytic therapy among children with bronchial asthma] // *Pediatricheskaya farmakologiya – Pediatric pharmacology.* 2007; 4 (3): 35–39 (in Russian).
38. Wechsler M.E., Lehman E., Lazarus S.C., Lemanske R.F. Jr., Boushey H.A., Deykin A., Fahy J.V., Sorkness C.A., Chinchilli V.M., Craig T.J., DiMango E., Kraft M., Leone F., Martin R.J., Peters S.P., Szeffler S.J., Liu W., Israel E. National Heart, Lung, and Blood Institute's Asthma Clinical Research Network. Beta-Adrenergic receptor polymorphisms and response to salmeterol // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173 (5): 519–526.
39. Pillai S.G., Chiano M.N., White N.J., Speer M., Barnes K.C., Carlsen K., Gerritsen J., Helms P., Lenney W., Silverman M., Sly P., Sundry J., Tsanakas J., von Berg A., Whyte M., Varsani S., Skelding P., Hauser M., Vance J., Pericak-Vance M., Burns D.K., Middleton L.T., Brewster S.R., Anderson W.H., Riley J.H. A genome-wide search for linkage to asthma phenotypes in the genetics of asthma international network families: evidence for a major susceptibility locus on chromosome 2p // *Eur. J. Hum. Genet.* 2006; 14 (3): 307–316. Erratum in: *Eur J Hum*

- Genet.* 2007; 15 (6): 714. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5201532.
40. Balabolkin I.I., Tyumentseva E.S. Genetika atopicheskikh bolezney u detey [Genetic aspects of atopic diseases in children] // *Vestnik Rossiyskoi akademii meditsinskikh nauk.* 2010; 4: 15–22 (in Russian).
  41. Mashima R., Okuyama T. The role of lipoxygenases in pathophysiology; new insights and future perspectives // *Redox Biol.* 2015; 6: 297–310. DOI: 10.1016/j.redox.2015.08.006.
  42. In K.H., Silverman E.S., Asano K., Beier D., Fischer A.R., Keith T.P., Serino K., Yandava C., de Sanctis G.T., Drazen J.M. Mutations in the human 5-lipoxygenase gene // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 1999; 17 (1–2): 59–69. DOI: 10.1007/BF02737597.
  43. Scadding G.W., Scadding G.K. Recent advances in antileukotriene therapy // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 10 (4): 370–376. DOI: 10.1097/ACI.0b013e32833bfa20.
  44. Muijsers R.B., Noble S. Montelukast: a review of its therapeutic potential in asthma in children 2 to 14 years of age // *Paediatr Drugs.* 2002; 4 (2): 123–139. DOI: 10.2165/00128072-200204020-00005.
  45. Ghio L., Zanconato S., Rampon O., Piovon V., Pasquale M.F., Baraldi E. Effect of montelukast added to inhaled corticosteroids on fractional exhaled nitric oxide in asthmatic children // *Eur. Respir J.* 2002; 20 (3): 630–634.
  46. Knorr B., Matz J., Bernstein J.A., Nguyen H., Seidenberg B.C., Reiss T.F., Becker A. Montelukast for chronic asthma in 6- to 14-year-old children: a randomized, double-blind trial. Pediatric Montelukast Study Group // *JAMA.* 1998; 279 (15): 1181–1186.
  47. Knorr B., Franchi L.M., Bisgaard H., Vermeulen J.H., LeSouef P., Santanello N., Michele T.M., Reiss T.F., Nguyen H.H., Bratton D.L. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of persistent asthma in children aged 2 to 5 years // *Pediatrics.* 2001; 108 (3): E48.
  48. Bisgaard H., Zielen S., Garcia-Garcia M.L., Johnston S.L., Gilles L., Menten J., Tozzi C.A., Polos P. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171 (4): 315–322. DOI: 10.1164/rccm.200407-894OC.
  49. Balabolkin I.I., Smirnov I.E., Lyapunov A.V., Lukina O.F., Goryunov A.V., Goncharova N.V., Reutova B.C. Effektivnost' lecheniya montelukastom detey s bronkhial'noy astmoy [Efficiency of montelukast treatment of the children, suffering from bronchial asthma] // *Voprosy sovremennoy pediatrii – Current pediatrics.* 2006; 5 (5): 35–38 (in Russian).
  50. Drazen J.M., Yandava C.N., Dubé L., Szczerback N., Hippensteel R., Pillari A., Israel E., Schork N., Silverman E.S., Katz D.A., Drajesk J. Pharmacogenetic association between ALOX5 promoter genotype and the response to anti-asthma treatment // *Nat. Genet.* 1999; 22 (2): 168–170. DOI: 10.1038/9680.
  51. Lima J.J., Zhang S., Grant A., Shao L., Tantisira K.G., Allayee H., Wang J., Sylvester J., Holbrook J., Wise R., Weiss S.T., Barnes K. Influence of leukotriene pathway polymorphisms on response to montelukast in asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173 (4): 379–385. DOI: 10.1164/rccm.200509-1412OC.
  52. Telleria J.J., Blanco-Quiros A., Varillas D., Armentia A., Fernandez-Carvajal I., Jesus Alonso M., Diez I. ALOX5 promoter genotype and response to montelukast in moderate persistent asthma // *Respir. Med.* 2008; 102 (6): 857–861. DOI: 10.1016/j.rmed.2008.01.011.
  53. Mougey E.B., Lang J.E., Wen X., Lima J.J. Effect of citrus juice and SLCO2B1 genotype on the pharmacokinetics of montelukast // *J. Clin. Pharmacol.* 2011; 51 (5): 751–760. doi: 10.1177/0091270010374472.
  54. Makeeva O.A., Markova V.V., Roses A.D., Puzyrev V.P. An epidemiologic-based survey of public attitudes towards predictive genetic testing in Russia // *Personalized Medicine.* 2010; 7 (3): 291–300. DOI 10.2217/pme.10.23.
  55. Stallings S.C., Huse D., Finkelstein S.N., Crown W.H., Witt W.P., Maguire J., Hiller A.J., Sinskey A.J., Ginsburg G.S. A framework to evaluate the economic impact of pharmacogenomics // *Pharmacogenomics.* 2006; 7 (6): 853–862. DOI: 10.2217/14622416.7.6.853.

Received March 22.2017

Accepted May 10.2017

**Balabolkin Ivan I.**, DM, Professor, Corresponding Member of RAS, Chief Scientific Researcher, Department of Pulmonology and Allergology, National Scientific and Practical Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation.

**Bulgakova Vilya A.**, DM, Chief Scientific Researcher, Department of Forecasting and Planning of Scientific Research, National Scientific and Practical Center of Children's, Moscow, Russian Federation.

**Pinelis Vsevolod G.**, DM, Professor, Chief Scientific Researcher, Laboratory of Neurobiology and of the Fundamentals of Brain Development, National Scientific and Practical Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation.

**Tyumentseva Elena S.**, DM, Professor, Department of Molecular and Cellular Genetics of Medico-biological Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation.

(✉) **Bulgakova Vilya A.**, e-mail: irvilbulgak@mail.ru.