

УДК 616.248-02-097:577.174.015.3(048.8)

Н.В. Банадига

Стан вивчення поліморфізму окремих генів у виникненні бронхіальної астми

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2024). 2(138): 74-79. doi: 10.15574/SP.2024.138.74

For citation: Banadyha NV. (2024). The state of studying the polymorphism of individual genes in the development of bronchial asthma. Modern Pediatrics. Ukraine. 2(138): 74-79. doi: 10.15574/SP.2024.138.74.

Дослідження поліморфізму окремих генів лежить в основі як профілактичної медицини, так і визначення адекватної терапії. Поліморфізм окремих генів-претендентів при бронхіальній астмі (БА) вивчається з урахуванням багатьох особистісних характеристик і впливу факторів зовнішнього середовища.

Мета — проаналізувати стан вивчення ролі поліморфізму β_2 -адренорецепторів (ADRB β_2) у патогенезі бронхіальної астми в дітей; зіставити отримані дані з власними напрацюваннями.

Матеріали та методи. Проаналізовано результати досліджень поліморфізму окремих генів при БА в дітей, що містить база даних «PubMed». Поглиблено вивчено дані анамнезу (хвороби, життя, спадкового), проведено комплексне клініко-лабораторне обстеження дітей (n=101) шкільного віку з БА (середній вік у хлопчиків — 11,15±0,48 року; у дівчаток — 10,63±0,7 року). Діагноз БА в пацієнтів встановлено відповідно до рекомендацій GINA поточного перегляду. Arg 16Gly поліморфізму гена ADRB β_2 (rs 1042713) визначено методом полімеразно-ланцюгової реакції з подальшим аналізом рестрикційних ферментів. Отримані дані опрацьовано в програмному пакеті «Statsoft STATISTICA». Середні значення наведено у вигляді (M±m), для порівняння використано критерій Стюдента.

Результати. Під час оцінювання частоти поліморфізму гена Arg 16Gly при БА встановлено, що в хлопчиків переважали два варіанти: Arg 16Gly і Gly 16Gly; тоді як серед дівчаток вагомо переважав генотип Gly 16Gly, який, за даними окремих досліджень, асоціюється з доброю ефективністю застосованої терапії (розпилення салбутамолу). Щодо мутації в гені ADRB β_2 у хворих із БА, удвічі частіше траплявся генотип Arg 16Gly та утричі частіше — Gln 27Glu, на відміну від здорових дітей. Такий поліморфізм впливає на функціональну активність ADRB β_2 , на виникнення й перебіг БА.

Висновки. Поліморфізм Arg 16Gly гена ADRB β_2 у дітей із БА значною мірою визначає чутливість ADRB β_2 до застосованої терапії загострення та ефективності базисного лікування. У хворих із генотипом Gly 16Gly більшість дослідників відзначають добру клінічну ефективність як препаратів швидкої бронхолітичної дії (β_2 -агоністи короткої дії), так і базисної протизапальної дії. Діагностований гомозиготний генотип Arg 16Arg гена ADRB β_2 здебільшого супроводжує неконтрольований (або частково контрольований) перебіг БА в дітей. Виявлені особливості поліморфізму Arg 16Gly гена ADRB β_2 допоможуть лікареві скласти адекватний план лікування, який ґрунтується на генетично обумовленій чутливості ADRB β_2 до медичних препаратів.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти, бронхіальна астма, поліморфізм, ген, β_2 -адренорецептори.

The state of studying the polymorphism of individual genes in the development of bronchial asthma

N.V. Banadyha

I. Horbachevsky Ternopil State Medical University, Ukraine

The study of the polymorphism of individual genes is the basis of both preventive medicine and is used in the selection of adequate therapy. Polymorphism of individual candidate genes in bronchial asthma (BA) is studied taking into account many personal characteristics and the influence of environmental factors.

Aim — to analyze the status of the study of the role of polymorphism of β_2 -adrenoceptors (ADRB β_2) in the pathogenesis of bronchial asthma in children and to compare them with our own findings.

Materials and methods. The results of research on polymorphism of individual genes in children with BA, which includes the PubMed database, were analyzed. An in-depth study of the anamnesis data (disease, life, hereditary), a complex clinical and laboratory examination of children (n=101) of school age with BA was carried out (the average age was: for boys 11.15±0.48 years; for girls — 10.63±0.7 years). Patients were diagnosed with BA in accordance with the GINA recommendations of the current revision. Determination of the Arg 16Gly polymorphism of the ADRB β_2 gene (rs 1042713) was performed by the polymerase chain reaction method followed by restriction enzyme analysis. The obtained data were processed in the Statsoft STATISTICA software package. Mean values were given as (M±m), Student's test was used for comparison.

Results. The assessment of the frequency of polymorphism of the Arg 16Gly gene in BA established that two variants prevailed in boys: Arg 16Gly and Gly 16Gly; at that time, the Gly 16Gly genotype prevailed among girls, which, according to individual studies, is associated with good effectiveness of the applied therapy (nebulization of salbutamol). Mutations in the ADRB β_2 gene in patients with BA were twice as frequent in the Arg 16Gly genotype and three times as frequent in the Gln 27Glu genotype, in contrast to healthy children. Such a polymorphism affects the functional activity of ADRB β_2 , the occurrence and course of BA.

Conclusions. The Arg 16Gly polymorphism of the ADRB β_2 gene in children with BA largely determines the sensitivity of ADRB β_2 to the applied exacerbation therapy and the effectiveness of basic treatment. In patients with the Gly 16Gly genotype, most researchers note the good clinical effectiveness of both fast broncholytic drugs (β_2 short-acting agonists) and basic anti-inflammatory drugs. The diagnosed homozygous Arg 16Arg genotype of the ADRB β_2 gene mostly accompanies the uncontrolled (or partially controlled) course of asthma in children. The revealed features of the Arg 16Gly polymorphism of the ADRB β_2 gene will help the doctor to draw up an adequate treatment plan, which is based on the genetically determined sensitivity of ADRB β_2 receptors to medical preparations.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the author.

Keywords: children, bronchial asthma, polymorphism, gene, β_2 adrenoceptors.

Вступ

Сучасна клінічна медицина тісно пов'язана з генетичними дослідженнями, спроможними пояснити сутність проблеми та окреслити підходи до її ведення [10,18,20]. Звісно, значна кількість хронічної патології є генетично детермінованою. Однак гени-кандидати реалізуються за умови впливу різних патогенетичних механізмів, які активуються факторами зовнішнього середовища. Попри те, що геном людини вже розшифрований, роль багатьох послідовностей нуклеїнових кислот або їхніх комбінацій ще не уточнена. Сьогодні медична генетика має конкретні цілі: запровадити методи ранньої діагностики генетично детермінованої патології; створити ефективні профілактичні заходи; встановити індивідуальну чутливість хворого до медикаментів тощо. Прикладом успішної співпраці генетиків і клініцистів є запровадження ідентифікації окремих онкологічних захворювань, вірусних гепатитів і застосування терапії на засадах генетичної чутливості рецепторів до лікарських препаратів. Застосування генетичного аналізу, зокрема, дослідження генетичного поліморфізму окремих генів, лежить в основі як профілактичної медицини, так і у визначенні адекватної терапії [2,13,23]. Чисельні дослідження поліморфізму окремих генів-претендентів (при різних патологіях) проводяться з урахуванням статі, раси, особливостей географічних параметрів проживання пацієнтів, що вирізняє в тому числі вплив факторів зовнішнього середовища на генетичний апарат людини. Передусім шанси реалізації генетично-детермінованої патології оцінюються з обов'язковим урахуванням впливу довкілля. Адже для кожного етнічного поселення, клімато-географічних параметрів місця проживання, особливостей харчових вподобань, частоти близько родинних шлюбів, культури ведення сільського господарства, темпів урбанізації тощо, частота мутантних, мажорних, мінорних алелів є різною [10,11,16,21]. Саме цим і пояснюється різна частота окремих спадково обумовлених хвороб у різних частинах світу.

Питання генетичного поліморфізму викликає неабияку зацікавленість дослідників [6,9,15,21], оскільки, на відміну від хромосомних мутацій, він не має характерних фенотипічних ознак. З цих міркувань важливим є визначення характерного геному окремої популяції та встановлення індивідуального набору мутантних генів у конкретної людини. За таких

умов вбачається можливим запобігти реалізації патології. Зокрема, це стосується мультифакторних захворювань, що реалізуються лише на тлі комплексу несприятливих факторів. Прикладом мультифакторного захворювання є БА, за якої гени-претенденти під впливом різних факторів довкілля реалізують складні патогенетичні механізми. БА є нозологією зі складним типом успадкування, встановлена велика кількість генів із різними точками прикладання. Зокрема, вивчається мутація генів, що контролюють стан гладкої мускулатури бронхів; синтез цистеїнових лейкотрієнів; ефекторну функцію Th₂-клітин; синтез інтерлейкінів (IL) — 1, 6, 8; запалення; оксидативний стрес; клітинну відповідь тощо. У цілому більше тисячі генів відповідають за реалізацію алергічної патології, серед них 417 генів зумовлюють розвиток БА [1,7,17,19, 22].

Однак багато результатів аналогічних досліджень [3,12,24,25], що базувалися на вивченні ролі генів-кандидатів, є суперечливими, недостатньо відтворюваними, а тому висновки не остаточні. Узагальнення результатів опублікованих досліджень із глибинного пошуку — 20 років у базі даних «PubMed» — містять важливі положення щодо генетично обумовлених механізмів БА. Останні два десятиліття особливу зацікавленість дослідників викликає роль вітаміну D, у тому числі при алергічній патології [5–8]. Встановлено, що дефіцит вітаміну D супроводжується зниженням функції легень і погіршенням симптомів БА. Водночас вітамін D у поєднанні з геном рецептора вітаміну D (VDR) спроможний виконувати імуномодуючу роль, регулюючи запалення дихальних шляхів [6], а також протиінфекційний захист. Автори [5] досліджували кореляцію між рівнями вітаміну D, алергічним запаленням, функцією легень і контролем БА та виявили значне зниження значень FeNO ($p=0,0018$) у дітей з низькими рівнями вітаміну D, який відіграє важливу роль у запаленні бронхів. Існують чотири поширені поліморфізми в гені VDR: BsmI, ApaI, FokI, TaqI. На цей час виявлені деякі особливості поліморфізму гена VDR з урахуванням віку, етнічної належності пацієнтів. Зокрема, поліморфізм ApaI пов'язаний з підвищеним ризиком БА в дітей-азіатів; існує залежність між FokI та педіатричною астмою серед європейців; поліморфізм BsmI має неістотні шанси на реалізацію БА; а TaqI не корелює з ризиком БА в дітей. Одне з досліджень [8] свідчить, що полі-

морфізм FokI зумовлює синтез більш короткого білка VDR, який асоціюється із загостренням БА та неконтрольованим її перебігом. Важливим клінічним аспектом є те, що алель VDR FokI пов'язана з резистентністю до застосування стероїдів у хворих БА. Тому додаткове призначення вітаміну D може поліпшити досягнення контролю БА, а також ініціювати його фізіологічні позаскелетні ефекти.

За даними дослідження [9], поліморфізм IL-17A rs2275913 (-197 G>A) знижує ризик БА після перенесеного гострого бронхіоліту у віці 11–13 років, але не в ранньому дитинстві. Це має важливе клінічне значення щодо ведення таких хворих. Важливо, що IL-17F rs1889570 (C/T), IL-17A rs4711998 (A/G), IL-17A rs3819024 (A/G) є потенційними факторами ризику розвитку БА. На основі стратифікації за расою і віком встановлено, що поліморфізм гена IL-17 A-737 C/T притаманний азіатам і хворим дітям [26].

Перспективними є роботи щодо вивчення ролі CD14 [17,22], які є ліполісахаридним комплексом TLR-MD2 і сприяють імунній активації [26], індують секрецію цитокінів, таких як IL-12 і IL-18, сприяючи диференціації Th₁. Крім того, IL-12 може пригнічувати розвиток специфічних клітин Th₂, тим самим впливаючи на запалення дихальних шляхів при алергічній БА. Результати метааналізу свідчать, що генотип C/T у промоторі CD14 пов'язаний з БА та може знижувати ризик сприйнятливості до БА в дорослих [22]. Крім того, генотип TT асоціюється з вищими рівнями розчинного CD14 (sCD14); це свідчить, що алель T має захисний ефект при цьому захворюванні [17].

Зіставлення фено- і генотипових особливостей перебігу БА є досить суперечливими. Наприклад, при фенотипі БА, асоційованій з ожирінням, встановлено частковий збіг у ділянці хромосом 2p, 5q, 6p, 11q13, 12q5,8,9. Це дає змогу розглядати спільну генетичну передумову цих патологій. Однак слід зазначити, що виділення лише фенотипу БА наближає терапію до розуміння індивідуалізованої, а перспективним є саме персоніфіковане лікування. За таких умов зростає цінність молекулярно-генетичних досліджень. Серед останніх провідне місце посідають дослідження [11,14,15,24], присвячені вивченню генетичних механізмів реалізації функції β_2 -адренорецепторів (ADRB₂), їхньої чутливості до застосованої медикamentозної терапії [4,18,20,23]. Із трьох відомих груп (β_1 , β_2 , β_3) рецепторів у легеневій тканині

домінують саме ADRB₂. У кодуючій частині гена ADRB₂ виявлено 12 поліморфізмів. Заміна деяких із них призводить до зміни послідовності амінокислот усередині гена та вмісту білків, які ними кодуються. Ці зміни можуть бути в основі різних фенотипів при астмі, вони пов'язані зі зниженням легеневої функції, неадекватною відповіддю на β_2 -адренергічні препарати. За опублікованими результатами групи досліджень [1,11,26], на фенотипові особливості БА впливають поліморфізми Arg16Gly і Gln27Glu. Згадані алельні варіанти виступають модифікаторами захворювання в пацієнтів із БА. Доказом чого є те, що генотип Arg16Gly трапляється удвічі, а Gln27Glu — утричі частіше у хворих із БА, на відміну від здорових дітей. Такий поліморфізм впливає на функціональну активність ADRB₂, на виникнення й перебіг БА.

Однак метааналіз [12] свідчить, що поліморфізм гена ADRB₂ не пов'язаний з ризиком БА в загальній популяції. Проте в аналізі етнічної стратифікації поліморфізм Arg16Gly пов'язаний з підвищеним ризиком БА в популяції Південної Америки, а поліморфізм Gln27Glu показує значний захисний ефект у популяції Північної Америки. Крім того, у віковому стратифікованому аналізі поліморфізм Gln27Glu показує захисний ефект у рецесивному режимі в дітей та захисний ефект у домінантному режимі в дорослих.

Підвищений інтерес до ролі поліморфізму ADRB₂ обумовлений тим, що від їхньої генетично-детермінованої чутливості залежить ефективність застосованої терапії [18]. Зважаючи на те, що агоністи ADRB₂ (короткої та пролонгованої дії) широко застосовуються в терапії БА, існує підвищений інтерес до їхнього вивчення [16,20,23]. Відомо, що агоністи ADRB₂ зв'язуються з ADRB₂ гладкої мускулатури бронхів, активується синтез білка G і подальше виробництво циклічного аденозинмонофосфату. Відомо, що ADRB₂ експресуються в легеневій тканині та відіграють важливу роль у регуляції функції легень. Відповідальний ген міститься в хромосомі 5q31-q32. Встановлена роль окремих його мутацій (Arg16Gly, Gln27Glu, Val34Met і Thr164I11), поліморфізму Arg19Cys, які ідентифіковані як потенційно значущі гени [15,19]. У цілому прийнято, що ген ADRB₂ є типовим кандидатом для вивчення генетичного поліморфізму, біологічної значущості та клінічних наслідків поліморфізму.

Викликає інтерес запитання «Чи визначає генотип чутливість ADRB₂ до дії окремих меди-

каментів?». Багато пацієнтів з БА не реагують на β_2 -агоністи; крім того, існує широка міжіндивідуальна варіабельність фармакологічної відповіді, ймовірно, через взаємодію клінічних, екологічних і генетичних факторів [14,18,19]. Це стало ключовим у дослідженні [4], яке свідчить, що тривалість госпіталізації у відділенні інтенсивної терапії та тривалість небулайзерної інгаляції агоністів β_2 -рецепторів у дітей із тяжкою БА з поліморфізмом Arg16Gly генотипу Gly/Gly є значно меншою, ніж у хворих з іншими генотипами з БА. Це вказує на те, що поліморфізм цього гена визначає відповідь на терапію в пацієнтів. Результати іншого дослідження [14] показують, що в дітей із БА ($n=80$) із генотипом GG (Gly16Gly) суттєво поліпшується функція легень після розпилення сальбутамолу порівняно з тими, хто має AA (Arg16Arg) і гетерозиготний AG (Arg16Gly) генотипи під час легкого або середнього ступеня тяжкості загострення БА.

Водночас багатоцентрове дослідження [23] підтверджує, що пацієнти з БА з гомозиготними генотипами Arg/Arg погано реагують на лікування. Зокрема, на тлі інгаляційних кортикостероїдів, β_2 -агоністів тривалої дії статус гіперреактивності бронхів таких пацієнтів не змінився. Натомість у пацієнтів із генотипом Gly/Gly фіксується добра відповідь на лікування. Очевидною є висока зацікавленість дослідників щодо розкриття генетичних механізмів розвитку БА, встановлення зв'язку з чутливістю рецепторів бронхів до дії різних груп медикаментів.

Нечисельні результати досліджень щодо ролі поліморфізму ADR β_2 у патогенезі астми та водночас важливості генетичної компоненти в реалізації й формуванні тяжкості перебігу БА вказали на необхідність активізації дослідження поліморфізму окремих генів і обґрунтування диференційного підходу до лікування. Усе вищезазначене спонукало до власного дослідження поліморфізму Arg16 Gly гена ADR β_2 у дітей з БА.

Мета дослідження — проаналізувати стан вивчення ролі поліморфізму ADR β_2 у патогенезі БА в дітей; порівняти отримані дані з власними напрацюваннями.

Матеріали та методи дослідження

Проаналізовано результати досліджень поліморфізму окремих генів при БА в дітей, що містить база даних «PubMed». Проведено поглиблене вивчення даних анамнезу (хвороби, життя, спадкового), комплексне клініко- лабора-

торне обстеження дітей ($n=101$) шкільного віку з БА (середній вік у хлопчиків — $11,15 \pm 0,48$ року; у дівчаток — $10,63 \pm 0,7$ року). Діагноз БА в пацієнтів встановлено відповідно до рекомендацій GINA поточного перегляду і наказу МОЗ України від 23.12.2021 № 2856. Arg16Gly поліморфізму гена ADR β_2 (rs 1042713) визначено методом полімеразно-ланцюгової реакції з подальшим аналізом рестрикційних ферментів.

Отримані дані опрацьовано в програмному пакеті «Statsoft STATISTICA». Середні значення наведено у вигляді ($M \pm m$), для порівняння використано критерій Стюдента. Отримані результати частоти наявності поліморфних варіантів гена ADR β_2 у дітей з БА підлягали статистичному аналізу з використанням χ^2 критерію Пірсона (з поправкою Єтса на безперервність), співвідношення шансів (OR) при 95% довірчому інтервалі (CI), бінарної логістичної регресії (програма SPSS 17.0) [1]. Статистично достовірними прийнято відмінності при $P < 0,05$.

Дослідження виконано згідно з принципами Гельсінської декларації (2013 р.) про дотримання етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини. На проведення дослідження отримано інформовану згоду батьків дітей.

Результати досліджень та їх обговорення

Аналізуючи вік, у якому маніфестувала БА, встановили, що у 45,54% випадків це були перші три роки життя [2]. Саме в цих хворих домінуючими були генотипи Arg16Gly (43,48%) та Gly16Gly (41,30%) ADR β_2 . Звертало на себе увагу, що і в інших вікових групах переважали саме ці генотипи (табл. 1).

Порівняльний аналіз серед досліджуваних груп із використанням тесту χ^2 із двома ступенями свободи не виявив статистично значущих відмінностей у розподілі генотипів за геном ADR β_2 ($p > 0,05$). Найкращою моделлю успадкування з найменшим критерієм Акайке (AIC) виявилася домінантна (табл. 2).

Усталеним є те, що на БА частіше хворіють хлопчики, у них прогностично хвороба перебігає краще, але при цьому мало вагомих пояснень. За результатами оцінювання частоти поліморфізму гена Arg16Gly при БА, у хлопчиків переважали два варіанти: Arg16Gly і Gly16Gly; тоді як серед дівчаток вагомо переважав генотип Gly16Gly (табл. 3), який, за даними окремих досліджень, асоціюється з доброю ефективністю застосованої терапії [14,23].

Таблиця 1

Частота поліморфізму Arg 16Gly гена ADR β ₂ у дітей залежно від клінічного дебюту бронхіальної астми

Віковий період дебюту БА	Arg 16Gly гена ADR β ₂									
	Arg 16Arg		Arg 16Gly		Gly 16Gly		A		G	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Ранній вік (n=46)	7	15,22	20	43,48	19	41,30	34	36,96	58	63,04
Дошкільний вік (n=30)	2	6,67	14	46,67	14	46,67	18	30,0	42	70,0
Молодший шкільний вік (n=25)	5	20,0	9	36,0	11	44,0	19	38,0	31	62,0

Таблиця 2

Розподіл генотипів у дітей із дебютом бронхіальної астми в ранньому і дошкільному віці

Генотип	Ранній вік (n=46)	Дошкільний вік (n=30)	CI	P-value	AIC
AA	7 (15,2%)	2 (6,7%)	1,00		
Aa+aa	39 (84,8%)	28 (93,3%)	2,51 (0,56-17,73)	0,27	14,28

Таблиця 3

Частота поліморфізму Arg 16Gly гена ADR β ₂

Поліморфізм Arg 16Gly гена ADR β ₂	Стать дитини			
	хлопчики (n=71)		дівчатка (n=30)	
	абс.	%	абс.	%
Arg 16Arg	13	18,31	1	3,33
Arg 16Gly	32	45,07	11	36,67
Gly 16Gly	26	36,62	18	60,0

На сучасному етапі клінічної алергології вагому роль у веденні хворого займає розуміння фенотипу БА, що дає підстави модифікувати призначену терапію.

У попередній власній публікації [1] йшлося про діагностовані фенотипи БА. Зокрема, серед обстежених переважали: алергічний (48,51%), змішаний (22,77%), вірусіндукований (15,84%) фенотипи. На формування фенотипу БА впливали зовнішні фактори, зокрема, місце проживання пацієнта. Встановлено, що змішаний фенотип (36,40%) частіше спостерігався в дітей сільської місцевості, на відміну від осіб із вірусіндукованим ($\chi^2=12,92$, OR=34,29; 95% CI: 3,76–312,70; $p=0,001$) та алергічним фенотипами. Водночас виявлено, що алергічний фенотип БА достовірно частіше траплявся в жителів міста, аніж вірусіндукований фенотип ($\chi^2=4,56$, OR=950; 95% CI: 1,16–77,91; $p=0,033$). Молекулярно-генетичне дослідження не виявило залежності поліморфізму Arg 16Gly гена ADR β ₂ від місця проживання дитини, але діагностовані фенотипи доповнювалися відповідними генотипами. Зокрема, при алергічному фенотипі переважав гомозиготний варіант Gly/Gly гена ADR β ₂ (44,90%), така сама закономірність притаманна вірусіндукованому (50,00%). Серед дітей зі змішаним фенотипом БА переважав Arg/Gly генотип ADR β ₂ (43,48%) та в меншій кількості випадків Gly/Gly (39,13%). При фенотипі БА асоційованій з ожирінням превалював Arg/Gly генотип (50,00%).

Раніше оприлюднено дані [2] щодо складу невідкладної терапії при загостренні БА залежно від особливостей поліморфізму Arg 16Gly гена ADR β ₂. Встановлено, що пацієнти з генотипом Arg 16Gly гена ADR β ₂ краще відповідали на сальбутамол порівняно з хворими, у яких застосовували комбінований препарат (іпратропію бромід/фенотерол) ($\chi^2=6,47$, OR=3,55; 95% CI: 1,41–8,97; $p=0,011$), тоді як для хворих із генотипом Gly 16Gly комбінований бронхолітичний засіб мав достовірно кращу ефективність ($\chi^2=8,07$, OR=3,75; 95% CI: 1,57–8,94; $p=0,005$).

Відаючи належне тому, що функціональна активність ADR β ₂ передусім відповідає за реалізацію лікувального ефекту препаратів β ₂-агоністів, відстежено, як поліморфізм гена ADR β ₂ співвідноситься з базовою терапією БА. Базисне лікування вирішує питання належного контролю за перебігом БА. Встановлено, що в дітей із контрольованим перебігом БА (54,55%) переважає гомозиготний Gly/Gly варіант гена ADR β ₂ ($\chi^2=0,06$; OR=1,56; 95% CI: 0,37–6,62; $p=0,812$). Гомозиготний генотип за основною алеллю Arg/Arg ($\chi^2=1,34$; $p=0,247$) діагностовано лише в разі частково контрольованої (15,38%) і неконтрольованої (21,74%) БА.

Висновки

Аналізуючи власні дані та результати інших досліджень, можна зробити такі узагальнення. Поліморфізм Arg 16Gly гена ADR β ₂ у дітей із БА значною мірою визначає чутливість ADR β ₂ до застосованої терапії загострення та ефектив-

ності базисного лікування. У хворих із генотипом Gly16Gly більшість дослідників відзначають добру клінічну ефективність як препаратів швидкої бронхолітичної дії (β_2 -агоністи короткої дії), так і базисної протизапальної дії. Діагностований гомозиготний генотип Arg16Arg гена ADR β_2 здебільшого супроводжує неконтрольований (або частко-

во контрольований) перебіг БА в дітей. Виявлені особливості поліморфізму Arg16Gly гена ADR β_2 допоможуть лікарів скласти адекватний план лікування, який ґрунтується на генетично обумовленій чутливості ADR β_2 до медичних препаратів.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Banadyha NV. (2018). Genotypic course features of the various bronchial asthma phenotypes in children. *Sovremennaya pediatriya*. 6(94): 9–13. [Банадига НВ. (2018). Генотипові особливості перебігу різних фенотипів бронхіальної астми у дітей. *Современная педиатрия*. 6(94): 9–13]. doi: 10.15574/SP.2018.94.9.
2. Banadyha NV, Voloshyn SB. (2016). Bronchial asthma emergency treatment in children including clinical aspects and gene polymorphism β_2 adrenergic receptors. *Sovremennaya pediatriya*. 8(80): 65–69. [Банадига НВ, Волошин СВ. (2016). Невідкладна терапія бронхіальної астми у дітей з урахуванням клінічних аспектів перебігу та поліморфізму гена β_2 -адренорецепторів. *Современная педиатрия*. 8(80): 65–69]. doi: 10.15574/SP.2016.80.65.
3. Banadyha NV. (2020). The role of individual gene polymorphism in the formation of bronchial asthma in children. *Current Issues of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology*. 1: 5–9. [Банадига НВ. (2020). Роль поліморфізму окремих генів у формуванні бронхіальної астми у дітей. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 1: 5–9]. doi: 10.11603/24116-4944.2020.1.11476.
4. Carroll CL, Stoltz P, Schramm C Metal. (2009). Beta2adrenergic receptor polymorphisms affect response to treatment in children with severe asthma exacerbations. *Chest*. 135: 1186–1192.
5. Del Giudice MM, Allegorico A, Grandone A et al. (2015, Apr-Jun). Vitamin D and bronchial inflammation in asthmatic children. *J Biol Regul Homeost Agents*. 29; 2 Suppl 1: 125–129.
6. Despotovic M, Jevtovic Stoimenov T, Stankovic I et al. (2017). Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms in Serbian Patients With Bronchial Asthma: A Case-Control Study. *J Cell Biochem*. 118: 3986–3992.
7. Everman JL, Sajuthi S, Saef B et al. (2019). Functional genomics of CDHR3 confirms its role in HRV-C infection and childhood asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol*. 144: 962–971.
8. Han JC, Du J, Zhang YJ, Qi GB, Li HB et al. (2016, Oct). Vitamin D receptor polymorphisms may contribute to asthma risk. *J Asthma*. 53(8): 790–800. doi: 10.3109/02770903.2016.1158267.
9. Holster A, Teräsjarvi J, Lauhkonen E et al. (2018). IL-17A gene polymorphism rs2275913 is associated with the development of asthma after bronchiolitis in infancy. *Allergol Int*. 67: 109–113.
10. Kanazawa J, Masuko H, Yatagai Y et al. (2017). Genetic association of the functional CDHR3 genotype with early-onset adult asthma in Japanese populations. *Allergol Int*. 66: 563–567.
11. Karimi LL, Vijverberg SJ, Engelkes M et al. (2021). ADRB2 haplotypes and asthma exacerbations in children and young adults: An individual participant data meta-analysis. *Clinical & Experimental Allergy*. 51(3). <https://doi.org/10.1111/cea.13965>.
12. Liang SQ, Chen XL, Deng JM et al. (2014). Beta-2 adrenergic receptor (ADRB2) gene polymorphisms and the risk of asthma: a meta-analysis of case-control studies. *PLoS One*. 9: e104488.
13. Lim Ch, Priefer R. (2022). Pharmacogenomics and Pediatric Asthmatic Medications. *J. Respir*. 2(1): 25–43. <https://doi.org/10.3390/jor2010003>.
14. Mohammed AS, Abood HAN, Abood HAN. (2021). The Effect of 16 Arg/Gly β_2 -Adrenergic Receptors Gene Polymorphism on Pulmonary Function in Asthmatic Children Treated with Nebulized Salbutamol. *June .Biomedical and Biotechnology Research Journal (BBRJ)*. 5(2): 161–165.
15. Moore PE, Laporte JD, Abraham JH et al. (2000). Polymorphism of the beta(2)-adrenergic receptor gene and desensitization in human airway smooth muscle. *Am J Respir Crit Care Med*. 162: 2117–2124.
16. Muchão FP, Souza AV, Souza JME et al. (2022, Mar 25). Association between beta-2 adrenergic receptor variants and clinical outcomes in children and adolescents with acute asthma. *Einstein (Sao Paulo)*. 20: eao6412. doi: 10.31744/einstein_journal/2022AO6412.
17. Nieto-Fontarigo JJ, Salgado FJ, San-José ME et al. (2018). The CD14 (-159 C/T) SNP is associated with scd14 levels and allergic asthma, but not with CD14 expression on monocytes. *Sci Rep*. 8: 4147.
18. Perez-Garcia OJ, Espuela-Ortiz A, Lorenzo-Díaz F, Pino-Yanes M. (2020). Pharmacogenetics of Pediatric Asthma: Current Perspectives. *Pharmgenom. Pers. Med*. 13: 89–103.
19. Shi F, Zhang Y, Qiu C. (2022). Gene polymorphisms in asthma: a narrative review. *Ann Transl Med*. 10(12): 711. doi: 10.21037/atm-22-2170.
20. Slob EMA, Richards LB, Vijverberg SJH et al. (2021). Genome-wide association studies of exacerbations in children using long-acting beta2-agonists. *Pediatric Allergy and Immunology*. 32(11). doi: 10.1111/pai.13494.
21. Vince N, Limou S, Daya M et al. (2020). Association of HLA-DRB1*09:01 with tige levels among African-ancestry individuals with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 146: 147–155.
22. Wang D, Yang Y, Xu J et al. (2016). Association of CD14 -159 (-260C/T) polymorphism and asthma risk: an updated genetic meta-analysis study. *Medicine (Baltimore)*. 95: e4959.
23. Wechsler ME, Kunselman SJ, Chinchilli VM et al. (2009). Effect of beta2-adrenergic receptor polymorphism on response to longacting beta2 agonist in asthma (LARGE trial): a genotype-stratified, randomised, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet*. 374: 1754–1764.
24. Yao Y, Zhu L, Li J et al. (2016). Association of HLA-DRB1 Gene Polymorphism with Risk of Asthma: A Meta-Analysis. *Med Sci Monit Basic Res*. 22: 80–86.
25. Zhao S, Zhang W, Nie X. (2019). Association of β_2 -adrenergic receptor gene polymorphisms (rs1042713, rs1042714, rs1042711) with asthma risk: a systematic review and updated meta-analysis. *BMC Pulm Med*. 19: 202.
26. Zhu M, Wang T, Chen R et al. (2016). Association between interleukin-17a gene polymorphisms and asthma risk: a meta-analysis. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 34: 115–123.

Відомості про авторів:

Банадига Наталія Василівна — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії факультету післядипломної освіти ТНМУ ім. І.Я. Горбачевського. Адреса: Тернопіль, Майдан Волі, 1; тел. (0352) 52-44-92. <https://orcid.org/0000-0001-7930-184X>.
Стаття надійшла до редакції 08.01.2024 р., прийнята до друку 12.03.2024 р.