

Abstract

**Orlovskiy V.F.,
Kmyta V.V.***

*Sumy State University,
2, Rymkogo-Korsakova st.,
Sumy, 40007, Ukraine*

EFFECTIVENESS OF BRONCHIAL ASTHMA BASIC THERAPY, DEPENDING ON GENOTYPE OF BCL1 POLYMORPHISM OF GLUCOCORTICOID RECEPTOR GENE

It is known that reduced responsiveness to asthma treatment in about half of patients is due to genetic peculiarities.

Taking into account proved role of Bcl1 gene polymorphisms of glucocorticoid receptor (GR) in the occurrence of bronchial asthma (BA) and changes in response to glucocorticoids (GCS), the aim of our study was to evaluate effectiveness of bronchial asthma basic therapy, depending on genotype of BCL1 polymorphism of glucocorticoid receptor gene.

Materials and methods. 188 patients with BA have been examined. The control group consisted of 95 apparently healthy adult individuals. Effectiveness of treatment was assessed with the help of ACQ questionnaire and forced expiratory volume in 1 second (FEV₁) after 4 and 16 weeks of treatment. During 4 weeks of treatment all patients received low-dose inhaled glucocorticoids (IGCS) with prolonged β_2 -agonists, and the next 12 weeks, patients with partially controlled, uncontrolled - middle doses of IGCS. The determination of allelic polymorphism in the second exon of the GR gene, Bcl1 (C647G) - rs41423247, was performed by polymerase chain reaction (by Fleury I. et al.) with modifications. Statistical analysis of the results was performed using SPSS-17 program.

Results. BA control analysis excluding genetic factors have been demonstrated that 8.5% of patients had complete control, 68.6% - partially controlled, and in 22.9% - uncontrolled. Investigation of BA control depending on the genotype of Bcl1 polymorphism of the GR gene showed the presence of a statistically significant difference in the distribution of allelic variants of the gene by χ^2 Pearson criterion ($p = 0.001$).

C/C genotype was associated with controlled and G/G genotype - with uncontrolled BA. Analysis of BA control depending on the genotype of Bcl1 polymorphism of the GR gene showed that its level increased after 4 weeks of treatment ($p < 0.001$) in patients with C/C, C/G and G/G genotypes and was accompanied with significant increase in FEV₁.

On the next stage patients without enough BA control have been selected: 92 partially controlled (group I) and 23 uncontrolled (group II), and dosage of IGCS have been increased. The level of control in the group I depending on the genotype of Bcl1 polymorphism of GR gene after 12 weeks increased in patients with C/G genotype and was significantly higher compared with patients with G/G genotype. FEV₁ before and after basic treatment was lower in patients with G/G genotype compared to C/C and C/G genotypes ($p = 0.001$).

Analysis of BA control and FEV₁ in patients with uncontrolled course depending on the genotype of Bcl1 polymorphism of the

GR gene showed that treatment with medium doses of IGCS has contributed to the control, but in patients with G/G genotype was significantly lower compared with the same in patients with C/C genotype. FEV¹ at the end of treatment in the presence of C/C genotype was higher compared with the same in patients with C/G and G/G genotypes.

Conclusions. Uncontrolled course of BA twice more common in the presence of G/G genotype compared to C/G genotype and tripled compared to the C/C genotype. Increasing doses of IGCS contributes to significant strengthening of clinical efficacy in the treatment of BA patients with C/C and C/G genotypes compared with G/G genotype. Thus, G/G genotype is associated with lower response to inhaled corticosteroids.

Key words: bronchial asthma, Bcl1 polymorphism, control, treatment.

Corresponding author: *Vlady_dytko@ukr.net

Резюме

Орловський В.Ф., Кмита В.В.

Сумський державний

університет,

вул. Римського-Корсакова, 2,

Суми, 40007, Україна

ЕФЕКТИВНІСТЬ БАЗИСНОЇ ТЕРАПІЇ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ ЗАЛЕЖНО ВІД ГЕНОТИПУ ЗА BCL1 ПОЛІМОРФІЗМОМ ГЕНА ГЛЮКОКОРТИКОЇДНОГО РЕЦЕПТОРА

Метою дослідження була оцінка ефективності базисної терапії бронхіальної астми (БА) залежно від генотипу за Bcl1 поліморфізмом гена глюкокортикоїдного рецептора (ГР).

Матеріали та методи дослідження. Обстежено 188 пацієнтів із БА та 95 практично здорових осіб. Ефективність лікування оцінювали за АСQ та об'ємом форсованого видиху за 1-шу секунду (ОФВ₁) через 4 та 16 тижнів лікування. Bcl1 поліморфізм гена ГР визначали за методом Fleury I. et al. Статистичну обробку результатів здійснювали за програмою SPSS-17.

Результати дослідження. Встановлено, що у 8,5% хворих на БА був повний контроль, у 68,6% – частковий, а у 22,9% – відсутній. Аналіз залежно від генотипу за Bcl1 поліморфізмом гена ГР: C/C генотип був асоційований із контрольованою, а G/G генотип – із неконтрольованою БА. Рівні контролю та ОФВ₁ вірогідно зростали через 4 тижні у всіх хворих.

На подальшому етапі відібрано 92 пацієнти із частковим контролем – I група; 23 із відсутнім контролем – II група. Контроль у I групі через 12 тижнів лікування зростав і у хворих із C/G генотипом був вірогідно вищим порівняно із G/G генотипом. ОФВ₁ був нижчим у хворих із G/G генотипом порівняно із C/C та C/G генотипами (p=0,001). У II групі лікування сприяло підвищенню контролю, проте у пацієнтів із G/G генотипом він був вірогідно нижчим порівняно із хворими із C/C генотипом, що підтверджувалось і вищим показником ОФВ₁.

Висновок. G/G генотипом асоційований із неконтрольованим перебігом БА та нижчою відповіддю на інгаляційні ГКС.

Ключові слова: бронхіальна астма, Bcl1 поліморфізм, контроль, лікування.



Резюме**Орловський В.Ф., Кмита В.В.****Сумський державний
університет,
ул. Римського-Корсакова, 2,
Сумы, 40007, Україна***ЭФФЕКТИВНОСТЬ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕНОТИПА VCL1 ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ГЛЮКОКОРТИКОИДНОГО РЕЦЕПТОРА**

Целью исследования была оценка эффективности базисной терапии бронхиальной астмы (БА) в зависимости от генотипа Vcl1 полиморфизма гена глюкокортикоидного рецептора (ГР).

Материал и методы исследования. Обследовано 188 пациентов с БА и 95 практически здоровых лиц. Эффективность лечения оценивали по АСQ и объемом форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) через 4 и 16 недель лечения. Vcl1 полиморфизм гена ГР определяли методом Fleury I. et al. Статистическую обработку результатов осуществляли по программе SPSS-17.

Результаты исследования. Установлено, что у 8,5% больных БА был полный контроль, в 68,6% - частичный, а у 22,9% - отсутствовал. Анализ зависимости от генотипа Vcl1 полиморфизма гена ГР: С/С генотип был ассоциирован с контролируемой, а G/G генотип - с неконтролируемой БА. Уровни контроля и ОФВ₁ достоверно увеличивались через 4 недели у всех больных.

На дальнейшем этапе отобрано 92 пациентов с частичным контролем - I группа; 23 с отсутствующим контролем - II группа. Контроль в I группе через 12 недель лечения увеличивался и у больных с С/G генотипом был достоверно выше по сравнению с G/G генотипом. ОФВ₁ был ниже у больных с G/G генотипом по сравнению с С/С и С/G генотипами (p = 0,001). Во второй группе лечение способствовало повышению контроля, однако у пациентов с G/G генотипом он был достоверно ниже по сравнению с больными с С/С генотипом, что подтверждалось и высоким показателем ОФВ₁.

Вывод. G/G генотипом ассоциированный с неконтролируемым течением БА и более низким ответом на ингаляционные ГКС.

Ключевые слова: бронхиальная астма, Vcl1 полиморфизм, контроль, лечение.

Автор, відповідальний за листування: *Vlady_dytko@ukr.net

Вступ

Бронхіальна астма (БА) є глобальною проблемою охорони здоров'я у світі, оскільки кількість хворих на дану недугу становить 300 млн осіб [1]. Згідно сучасних рекомендацій щодо БА, досягнення контролю є основною метою лікування та маркером якості надання медичної допомоги. Перші дослідження з оцінювання контролю БА показали, що лише у 5% хворих БА є контрольованою [2]. Нещодавній масштабний моніторинг в різних регіонах світу показав, що, завдячуючи змінам у підходах та обсягах лікування за останні 10 років, частка хворих із контрольованим перебігом збільшилась до 42-49% [3]. Самими оптимістичними стали дані великомасштабного багатоцентрового дослідження GOAL, в якому доведено можливість успішного контролю перебігу БА у 75-78% хво-

рих за використання стандартного базисного лікування [4].

Причини низького контролю БА є багатофакторні та включають нерозуміння пацієнтом сутності захворювання, відсутність самоконтролю перебігу БА, недотримання лікувальної тактики або відмова від базисного лікування. Існує думка, що відсутність адекватної відповіді на протиастиматичні препарати приблизно у половини пацієнтів зумовлена генетичними особливостями [5]. Описані однонуклеотидні поліморфізми, які пов'язані із зниженням легеневої функції, неповною відповіддю на медикаментозне лікування та ризиком неконтрольованої БА [5, 6]. Встановлено гени схильності до БА, що водночас впливають на ефективність лікування та кодують β-адренергічний рецептор (локус 5q), лейкотрієн А4 гідроксилазу (локус 12q, ген



ЛТА4Н), глюкокортикоїдний рецептор (локус 5q, ген NR3C1) [5]. Зважаючи на те, що в окремих дослідженнях доведена роль Bcl1 поліморфізму гена глюкокортикоїдного рецептора (ГР) щодо виникнення БА [7, 8, 9] та зміни відповіді на ГКС [10, 11, 12], метою нашого дослідження була оцінка ефективності базисної терапії БА залежно від генотипу за Bcl1 поліморфізмом гена глюкокортикоїдного рецептора (ГР).

Матеріал та методи дослідження.

Обстежено 188 пацієнтів із БА. Контрольну групу склали 95 практично здорових осіб дорослого віку. Ефективність лікування оцінювали за рівнем контролю та показником об'єму форсованого видиху за 1-шу секунду (ОФВ₁). Контроль БА визначали згідно опитувальника ACQ. Загальний бал вираховували як середнє арифметичне для 5-ти відповідей: < 0,5-0,75 – хороший контроль, 0,75-1,5 – частковий контроль, >1,5 – відсутній контроль. Контроль оцінювали до початку лікування, через 4 та 16 тижнів у ході лікування. Усі пацієнти протягом 4 тижнів отримували низькі дози інгаляційних ГКС у поєднанні із пролонгованими β-агоністами, а наступні 12 тижнів – середні дози інгаляційних ГКС призначались пацієнтам із частковим та відсутнім контролем захворювання. Дослідження функції зовнішнього дихання здійснювали за допомогою діагностичного комплексу «Кардіоплюс» (Україна).

Визначення алельного поліморфізму 2-го екзону гена ГР Bcl1 (C647G; rs41423247) проводили методом полімеразної ланцюгової реакції з наступним аналізом довжини рестрикційних фрагментів за Fleury I. et al. із модифікаціями [13]. Статистичну обробку результатів проводили з використанням програми SPSS-17.

Результати дослідження та їх обговорення. Аналіз контролю БА за допомогою ACQ-5 у хворих до початку лікування без урахування генетичних чинників показав, що у 8,5% хворих був повний контроль, у 68,6% – частковий, а у 22,9% – відсутній. Дослідження рівня контролю залежно від генотипу за Bcl1 поліморфізмом гена ГР показало наявність статистично значимої відмінності у розподілі алельних варіантів гена за χ^2 критерієм Пірсона ($p=0,001$). Так, за наявності C/C генотипу БА була контрольованою у 27,9%, частково контрольованою – у 55,8%, неконтрольованою – у 16,3% пацієнтів; C/G генотипу – у 85% хворих був частковий, а у 15% – відсутній контроль захворювання. У 6,2% гомозигот за G алелем БА була контрольова-

ною, у 56,9% – частково контрольованою і у 36,9% – неконтрольованою.

Серед хворих із контрольованою БА 75% становили пацієнти із C/C генотипом, а серед хворих із частковим контролем кожний другий пацієнт був із C/G, кожний третій – із G/G генотипом. За відсутності контролю у 48,8% пацієнтів ідентифіковано G/G генотип. Отримані результати підтверджують те, що C/C генотип був асоційований із контрольованою, а G/G генотип – із неконтрольованою БА. Отримані нами результати співзвучні із даними Жданової М.В. [8], яка на підставі вивчення клініко-функціонального та лабораторного обстеження, оцінки рівня контролю довела, що легший перебіг, менш виражені загострення захворювання та належний контроль перебігу захворювання мають місце у дітей хворих на БА із генотипом C/C порівняно з дітьми, які мають G алель (генотипи C/G і G/G) [9, 14]. Отже, дане дослідження довело, що збільшення числа G алелів в комбінаціях генотипів у дітей із БА асоційоване з тяжчим перебігом та загостреннями захворювання, зниженням рівня його контролю.

Аналіз контролю БА за допомогою ACQ-5 залежно від генотипу за Bcl1 поліморфізмом гена ГР представлено у табл. 1. Встановлено, що рівень контролю БА через 4 тижні від початку лікування вірогідно зростав ($p<0,001$) у хворих із C/C, C/G і G/G генотипами. Причому, у хворих із C/C генотипом він був вірогідно вищий порівняно із C/G і G/G генотипами ($p=0,001$), відмінності між якими не встановлено ($p=0,094$). Встановлено також вірогідне зростання ОФВ₁ у хворих із C/C, C/G і G/G генотипами.

На подальшому етапі відібрано пацієнтів, які не досягли контролю БА, серед яких 92 мали частковий контроль (I група) і у 23 він був відсутній (II група). Всім пацієнтам було підвищено дозу іГКС із низької до середньої та через 12 тижнів проведено оцінку контролю БА. Отримані результати контролю БА та показника ОФВ₁ у пацієнтів із частковим контролем наведено у табл. 2.

Рівень контролю у хворих I групи залежно від генотипу за Bcl1 поліморфізмом гена ГР до підвищення дози іГКС вірогідно не відрізнявся ($p>0,05$), а через 12 тижнів він зростав. Встановлено, що рівень контролю у хворих із C/G генотипом був вірогідно вищим порівняно із G/G генотипом. Аналіз показника ОФВ₁ показав, що і до посилення базисного лікування, і у кінці лікування він був вірогідно нижчим у хворих із



G/G генотипом порівняно із C/C та C/G генотипами ($p=0,001$).

Аналіз контролю БА та ОФВ₁ у хворих із відсутнім контролем залежно від генотипу за Bcl1

поліморфізмом гена ГР наведено у табл. 3. Оцінка рівня контролю показала, що у кінці 4-го тижня лікування не було вірогідної відмінності між хворими із різними генотипами.

Таблиця 1
Рівень контролю бронхіальної астми та ОФВ₁ залежно від генотипу за Bcl1 поліморфізмом гена глюкокортикоїдного рецептора

Генотип	Контроль, бали			
	До лікування	p	Через 4 тижні	p
C/C, n=43	1,33 (0,50-1,50)	$p_{1-2}=0,015$	0,50 (0,16-1,16)	$p_{1-2}=0,001$
C/G, n=80	1,50 (1,33-1,50)	$p_{2-3}=0,023$	1,16 (0,50-1,33)	$p_{2-3}=0,094$
G/G, n=65	1,50 (1,33-2,66)	$p_{1-3}=0,001$	1,16 (0,50-1,50)	$p_{1-3}=0,001$
Генотип	ОФВ ₁ , %			
	До лікування	p	Через 4 тижні	p
C/C, n=43	75 (70,0-76,0)	$p_{1-2}=0,001$	80 (77,0-80,0)	$p_{1-2}=0,001$
C/G, n=80	70 (65,0-71,5)	$p_{2-3}=0,001$	75 (72,0-76,0)	$p_{2-3}=0,001$
G/G, n=65	60 (50,0-65,0)	$p_{1-3}=0,001$	69 (67,0-71,0)	$p_{1-3}=0,001$

Примітки:

1. p_{1-2} – вірогідність відмінності показників у хворих із C/C та C/G генотипами;
2. p_{2-3} – вірогідність відмінності показників у хворих із C/C та C/G генотипами;
3. p_{1-3} – вірогідність відмінності показників у хворих із C/C та C/G генотипами.

Таблиця 2
Оцінка контролю та показника ОФВ₁ у хворих I групи залежно від генотипу за Bcl1 поліморфізмом гена глюкокортикоїдного рецептора

Генотип	Контроль, бали			
	4-й тиждень	p	12-й тиждень	p
C/C, n=10	1,25 (1,08-1,33)	$p_{1-2}=0,899$	0,83 (0,46-1,33)	$p_{1-2}=0,211$
C/G, n=48	1,33 (0,83-1,46)	$p_{2-3}=0,742$	0,50 (0,33-0,83)	$p_{2-3}=0,006$
G/G, n=34	1,16 (0,83-1,50)	$p_{1-3}=0,815$	0,83 (0,50-1,33)	$p_{1-3}=0,793$
Генотип	Об'єм форсованого видиху за 1-шу секунду, %			
	4-й тиждень	p	12-й тиждень	p
C/C, n=10	75 (71,5-76,0)	$p_{1-2}=0,002$	77 (75,0-80,0)	$p_{1-2}=0,001$
C/G, n=48	70 (65,0-73,5)	$p_{2-3}=0,001$	74 (72,0-76,0)	$p_{2-3}=0,001$
G/G, n=34	62,5 (55,0-65,0)	$p_{1-3}=0,001$	70 (68,0-72,0)	$p_{1-3}=0,001$

Примітки:

1. p_{1-2} – вірогідність відмінності показників у хворих із C/C та C/G генотипами;
2. p_{2-3} – вірогідність відмінності показників у хворих із C/C та C/G генотипами;
3. p_{1-3} – вірогідність відмінності показників у хворих із C/C та C/G генотипами.

Лікування середніми дозами іГКС через 12 тижнів сприяло підвищенню рівня контролю у всіх хворих. Причому, у хворих із C/C і C/G генотипами він вірогідно не відрізнявся, а у пацієнтів із G/G генотипом був вірогідно нижчим порівняно із таким у хворих із C/C генотипом. Показник ОФВ₁ наприкінці лікування за наявності C/C генотипу був значно вищим порівняно із таким у хворих із C/G та G/G генотипами. Отже, у хворих із G/G генотипом був нижчий рівень контролю БА та показник ОФВ₁ на фоні підвищення дози інгаляційних ГКС.

Отримані нами результати співзвучні із даними Жданової В.М., які свідчать про тяжчий перебіг і нижчий рівень контролю у дітей хворих на БА із G/G генотипом [9, 14]. Значення показників ФЗД були нижчими у дітей, які мають G алель (C/G і G/G генотипи), як у період загострення, так і ремісії. Призначення бета2-агоністів та іГКС через небулайзер під час загострення захворювання частіше потребували діти, які мають G алель у гомозиготному та в гетерозиготному стані, ніж діти із C/C генотипом, що узгоджувалося з нижчими показниками



ОФВ₁. Встановлений зв'язок між різними генотипами за VcII поліморфізмом та контролем БА показав, що C/C генотип був асоційований із контрольованою БА, C/G – із частково контрольованою, а G/G – із неконтрольованою БА. Поряд із цим, в осіб із G/G генотипом еозинофілія та підвищений рівень IgE виявлялися час-

тіше, ніж у носіїв інших генотипів [14]. Проведене дослідження в польській популяції свідчить про те, що VcII поліморфізм гена ГР може відігравати важливу роль в розвитку БА, тяжкому її перебігу, а також – у стійкості до терапії ГКС [7].

Таблиця 3
Рівень контролю та ОФВ₁ у хворих II групи залежно від генотипу за VcII поліморфізмом гена глюкокортикоїдного рецептора

Генотип	Контроль			
	4-й тиждень	p	12-й тиждень	p
C/C, n=3	2,16 (1,66-2,58)	p _{1,2} =0,393	1,5 (0,50-1,90)	p _{1,2} =0,266
C/G, n=5	2,33 (1,75-2,70)	p _{2,3} =0,553	1,5 (1,42-1,99)	p _{2,3} =0,207
G/G, n=15	2,33 (1,83-2,83)	p _{1,3} =0,360	1,66 (1,66-2,16)	p _{1,3} =0,017
Генотип	Об'єм форсованого видиху за 1-шу секунду, %			
	4-й тиждень	p	12-й тиждень	p
C/C, n=3	70 (65,0-80,87)	p _{1,2} =0,337	81 (76,0-88,0)	p _{1,2} =0,036
C/G, n=5	70 (55,0-70,0)	p _{2,3} =0,006	74 (69,0-75,5)	p _{2,3} =0,028
G/G, n=15	50 (50,0-55,0)	p _{1,3} =0,005	67 (65,0-69,0)	p _{1,3} =0,007

Примітки:

1. p_{1,2} – вірогідність відмінності показників у хворих із C/C та C/G генотипами;
2. p_{2,3} – вірогідність відмінності показників у хворих із C/C та C/G генотипами;
3. p_{1,3} – вірогідність відмінності показників у хворих із C/C та C/G генотипами.

Поряд із цим, встановлено також більш виражене зниження ОФВ₁ та ФЖЄЛ у пацієнтів із муковісцидозом із G/G генотипом порівняно із C/G і C/C генотипами [15], що підтвердило зв'язок VcII поліморфізму гена ГР із прогресуванням порушення ФЗД. У той же час, у хворих на ХОЗЛ виникнення захворювання, тяжкість та стабільність його перебігу не пов'язані з даним поліморфізмом [16].

Проведений аналіз досліджень із вивчення ролі VcII поліморфізму 2-го інтрону ГР показав в окремих популяціях його зв'язок із зміною чутливості до ГКС. Дослідження, проведене *in vitro* в мононуклеарних клітинах периферичної крові людей на фоні культивування їх із дексаметазоном показало, що одонуклеотидний VcII поліморфізм визначає відповідь імунної системи на ГКС [12]. Дослідження Panarelli M. et al. (1998) показало підвищення шкірної вазоконструкції в гомозиготних носіїв G алеля після введення будесоніду, що передбачає збільшення *in vivo* чутливості до ГКС [11]. У дослідженні van Rossum E. et al. (2003) також у носіїв G алеля за поліморфізмом VcII встановлено гіперчутливість до ГКС [10]. На відміну від цього, дослідження *in vitro* продемонстрували тенденцію до зниження чутливості до дексаметазону, що дозволяє передбачати тканинносцифічні ефекти чутливості до ГКС [12, 17].

Зважаючи на отримані результати щодо ефективності базисного лікування залежно від генотипу за VcII поліморфізмом гена ГР, можна ду-

мати, що G/G генотип у хворих на БА асоційований із зниженням чутливості до ГКС. Механізм впливу VcII поліморфізму гена ГР може бути пов'язаний з прямим його впливом на експресію гена ГР, а також – із можливим впливом на транскрипційну активність генів-мішеней. Молекулярний механізм впливу поліморфізму VcII не з'ясований. Не виключена можливість того, що даний поліморфізм в інтроні пов'язаний з іншими поліморфізмами в промоторній області гена ГР або має безпосередній зв'язок із поліморфізмом в інших генах. Оскільки в більшості досліджень, поліморфізм VcII показує чіткий зв'язок із зміненою чутливістю до ГКС тканинносцифічним чином, із вісцеральним ожирінням та метаболічними розладами, то наявність ожиріння у хворих на БА також може бути чинником, що сприяє зниженню ефективності лікування та контролю захворювання. Таким чином, VcII поліморфізм гена ГР може бути пов'язаний із зміною чутливості до ГКС і з генетичною детермінованістю тілобудови та метаболічного статусу. Необхідні додаткові дослідження для кращого розуміння механізмів даних асоціацій на молекулярному рівні.

Отримані результати щодо можливого зв'язку VcII поліморфізму гена ГР із ефективністю лікування мають важливе значення в прогнозуванні індивідуального терапевтичного результату, що повинне допомогти оптимізувати проти-запальну терапію у пацієнтів із даною патологією. Таким чином, дані результати показали, що



оцінка ВсІ поліморфізму може являти собою певний крок в ідентифікації пацієнтів із зниженою відповіддю на ГКС. Прогнозування відповіді до початку лікування може у перспективі мати важливе клінічне значення, що дозволить коригувати терапію а рїогї шляхом відмови від використання цих препаратів у пацієнтів, які,

ймовїрно, не реагуватимуть на них, і знижувати дозу у тих, хто чутливий, зменшуючи таким чином ризик побїчної дїї.

Перспективним є подальшї дослідження, щоб пїдтвердити цї результати у бїльшого числа здорових суб'єктів, а також у пацієнтів, які потребують призначення ГКС.

Висновки

Неконтрольований перебїг БА удвїчі частїше зустрїчався за наявностї G/G генотипу порївняно із C/G генотипом та утрїчі порївняно із C/C генотипом.

Пїдвищення дози їнгаляцїйних ГКС сприяє бїльш вираженому посиленню клїнічної ефектївностї (контроль ї ОФВ₁) лїкування БА у хворих із C/C ї C/G генотипами порївняно із G/G генотипом. Отже, G/G генотип асоцїйований із нижчою вїдповїддю на їнгаляцїйні ГКС.

References (список лїтератури)

1. van Schayck OC. Global strategies for reducing the burden from asthma General Practice Airways Group. 2013; 22(2): 239-2 43.
2. Rabe KF, Vermeire PA, Soriano JB, Maier WC. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study, Eur. Respir. J. 2000; 16: 802 – 807.
3. Gené RJ, Antui JD, Sano F et al. Asthma control in Latin america (LA) and Caribbean (CAR) countries: correlation between asthma control test (ACT), FEV1 and currenttreatment ERS. In: European Respiratory Society conference, 2009. Poster 3050.
4. Pedersen S E, Bateman ED, Bousquet J et al. Determinants of response to fluticasone propionate and salmeterol/fluticasone propionate combination in the Gaining Optimal Asthma control study. Allergy Clin. Immunol. 2007; 120 (5): 1036 – 1042.
5. Fenech A, Hall IP. Pharmacogenetics of asthma. Br. J. Clin. Pharmacol. 2002; 53(1): 3–15.
6. Puzyireva V P. Genetika bronholegochnyih zabolevaniy: monografiya Pod red. V P Puzyireva, L M Ogorodovoy (gl. red. serii A G Chuchalin). Moskva : Holding «Atmosfera», 2010. 160 s.
7. Pietras T, Panek M, Tworek D et al. The BclI 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.
8. Zhdanova MV, Bogdanova MA, Voytovich AN i dr. Novyie vozmozhnosti prognozirovaniya effektivnosti terapii ingalyatsionnyimi glyukokortikosteroidami u detey s bronhialnoy astmoy. Sovremennyye tehnologii v pediatrii i detskoj hirurgii: mater. VII Ros. kongr. Moskva, 2008, rr. 272.
9. Zhdanova MV, Voytovich AN, Bogdanova MA et al. Glucocorticoid receptor BclI variant in children with different levels of bronchial asthma severity. 11th International Congress of Human Genetics, Brisbane, Australia, 2006. P. 1298.
10. Van Rossum EF, Koper JW, van den Beld AW et al. Identification of the BclI polymorphism in the glucocorticoid receptor gene: association with sensitivity to glucocorticoids in vivo and body mass index. Clin. Endocrinol. (Oxf). 2003; 59(5): 585–592.
11. Panarelli M., Holloway CD, Fraser R et al. Glucocorticoid receptor polymorphism, skin vasoconstriction, and other metabolic intermediate phenotypes in normal human subjects. J. Clin. End. Metab.1998; 83 (6): 1846–1852.
12. Xiang L, Marshall GD. Glucocorticoid receptor BclI polymorphism associates with immunomodulatory response to stress hormone in human peripheral blood mononuclear cells. Int. J. Immunogenet. 2013; 40(3): 222–229.
13. Fleury I, Beaulieu P, Primeau M et al. Characterization of the BclI polymorphism in the glucocorticoid receptor gene. Clin. Chemistry. 2003; 49(9): 1528–1531.
14. Zhdanova MV, Tikhoniva VS, Voitovich AN et al. Polymorphisms in the glucocorticoid receptor in children with difficult bronchial asthma. Eur. J. Hum. Genetics.2008; 16. 99 p.
15. Corvol H, Nathan N, Charlier C et al. Glucocorticoid receptor gene polymorphisms associated with progression of lung disease in young patients with cystic fibrosis. Respir. Research. 2007; 8: 88.
16. Schwabe K, Vacca G, Dück R, Gillissen A. Glucocorticoid receptor gene polymorphisms and potential association to chronic obstructive pulmonary disease susceptibility and severity. Eur. J. Med. Res. 2009; 14: 210–215.
17. Cuzzoni E, De Iudicibus S, Bartoli F et al. 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.

(received 09.02.2015, published online 30.03.2015)

(отримано 09.02.2015, опубліковано 30.03.2015)

