

Фармакогенетика бронхиальной астмы

Савельева О.Н.^{1,2}, Карунас А.С.^{1,2}, Федорова Ю.Ю.², Хуснутдинова Э.К.^{1,2,3}

¹ — ФГБОУ ВО «Башкирский государственный университет»,
450076, г. Уфа, ул. Заки Валиди, д.32

² — Институт биохимии и генетики – обособленное структурное подразделение
ФГБНУ Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук
450054, г. Уфа, ул. Проспект Октября, д.71

³ — ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России,
450008, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3

Бронхиальная астма (БА) — гетерогенное хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, которое при недостаточном эффективном лечении может значительно снижать качество жизни пациентов. Эффективность лекарственной терапии, оптимальный класс и режим дозирования препарата во многом определяются генетическими и эпигенетическими факторами, которые необходимо учитывать при определении тактики лечения больного. В последние годы достигнут значительный прогресс в области фармакогенетики БА как при исследовании генов-кандидатов, так и при полногеномных анализах ассоциаций (GWAS) и других современных подходах. Обнаружено множество полиморфных вариантов генов, ассоциированных с эффективностью терапевтического ответа пациентов с БА на глюкокортикостероиды, β_2 -агонисты и антилейкотриеновые средства. При эпигенетических исследованиях выявлены дифференциально метилированные участки промоторных областей генов, ассоциированные с эффективностью терапии БА, показана роль модификаций гистонов и микроРНК в формировании резистентности к различным группам лекарственных препаратов. На основании клинических испытаний фармакогенетических тестов для некоторых лекарственных препаратов разработаны клинические аннотации PharmGKB (The Pharmacogenomics Knowledge Base) с 2-м и 3-м уровнями доказательности роли определенных полиморфных вариантов генов в эффективности ответа на терапию БА. Полиморфный вариант rs1042713 (Arg16Gly) гена *ADRB2* является одним из наиболее многообещающих генетических вариантов для тестирования при назначении β_2 -агонистов короткого действия детям с БА.

Полученные к настоящему времени данные фармакогенетических исследований БА лишь частично объясняют наблюдаемую вариабельность терапевтического ответа больных на лекарственные препараты, что делает актуальным поиск новых информативных маркеров путём масштабных исследований, в том числе метаанализов GWAS и NGS-секвенирования редких генетических вариантов. Поскольку индивидуальный эффект одного или нескольких фармакогенетических маркеров на терапевтический ответ пациента весьма ограничен, для повышения диагностической значимости тестирования следует проводить комплексный анализ генетических и эпигенетических маркеров с обязательной оценкой межгенных и ген-средовых взаимодействий. На следующем этапе исследований эффективности терапии БА необходимо переходить к клиническим испытаниям фармакогенетических тестов и далее к разработке клинических рекомендаций по применению фармакогенетического тестирования для персонализации выбора терапии БА в практическом здравоохранении.

В настоящем обзоре обобщены результаты исследований, посвященных поиску маркеров, ассоциированных с терапевтическим ответом на широко применяемые для лечения БА лекарственные препараты (глюкокортикостероиды, β_2 -агонисты и антилейкотриеновые средства), приведены современные представления о действии эпигенетических механизмов на эффективность терапии БА.

Ключевые слова: бронхиальная астма, фармакогенетика, эпигенетика, терапия, ген.

Для цитирования: Савельева О.Н., Карунас А.С., Федорова Ю.Ю., Хуснутдинова Э.К. Фармакогенетика бронхиальной астмы. *Медицинская генетика* 2019; 18(4): 3-23

DOI: 10.25557/2073-7998.2019.04. 3-23

Автор для корреспонденции: Савельева Ольга Николаевна, e-mail: olyasavelie@yandex.ru

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ (№AAAA-A16-116020350032-1) при частичной поддержке РФФИ (проект № 17-04-02195).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Поступила: 25.04.2019

PHARMACOGENETICS OF ASTHMA

Savelieva O. N.^{1,2}, Karunas A. S.^{1,2}, Fedorova Yu. Yu.², Khusnutdinova E. K.^{1,2,3}

1 — Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Bashkir State University»,
Zaki Validi st. 32, 450076 Ufa, Russia

2 — Institute of Biochemistry and Genetics — Subdivision of the Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences,
Pr. Oktyabrya 71, 450054 Ufa, Russia

3 — Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Bashkir State Medical University»
of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Lenina st. 3, 450008 Ufa, Russia

Asthma is a heterogeneous chronic inflammatory disease of the airways, which insufficient treatment reduces the quality of patient's life. The effectiveness of asthma treatment, the optimal drug class and dosage are largely determined by genetic and epigenetic factors that should be considered by determining patient treatment. In recent years, significant progress in asthma pharmacogenetics has been made using the candidate genes approach, genome-wide association analysis (GWAS) and other approaches. Many genetic polymorphisms are associated with the effectiveness of therapeutic response to glucocorticosteroids, β_2 -agonists, and anti-leukotriene agents have been found. Epigenetic studies of asthma have identified differentially methylated regions associated with the effectiveness of asthma therapy within genes promoters. The important role of histones and miRNA modifications in drug resistance was revealed. PharmGKB (The Pharmacogenomics Knowledge Base) clinical annotation with the 2nd and 3^d levels of evidence defining the role of some polymorphisms in the effectiveness of the therapeutic response were developed based on pharmacogenetic tests clinical trials. The polymorphism rs1042713 (Arg16Gly) of the *ADRB2* gene is one of the most promising genetic variants that could potentially be implemented in clinical practice when prescribing short-acting β_2 -agonists for asthma children. The data obtained from asthma pharmacogenetic studies explain the observed variability of the therapeutic response only partially, therefore it is important to identify new informative markers using the most profound and extensive researches, such as GWAS meta-analyses, Next generation sequencing (NGS) of rare genetic variants. A comprehensive analysis of genetic and epigenetic markers with an assessment of intergenic and gene-environment interactions should be performed to increase the diagnostic value of pharmacogenetic tests, because the single effects of one or several pharmacogenetic markers to the patient's therapeutic response is limited. To investigate the effectiveness of asthma therapy its necessary to conduct the clinical trials of pharmacogenetic testing and to develop clinical pharmacogenetic guidelines for using in personalize asthma therapy.

This review summarizes the main pharmacogenetic studies of treatment response to the most commonly used asthma medicines: β_2 -agonists, inhaled corticosteroids, leukotriene modifiers and presents the current views of the epigenetic influences in asthma therapy effectiveness.

Key words: bronchial asthma, pharmacogenetics, epigenetics, therapy, gene.

For citation: Savelieva O. N., Karunas A. S., Fedorova Yu. Yu., Khusnutdinova E. K. Pharmacogenetics of asthma. *Medicinskaya genetika* [Medical genetics] 2019; 18(4): 3-23 (In Rus)

DOI: 10.25557/2073-7998.2019.04. 3-23

Corresponding author. Savelieva Olga Nikolaevna, e mail: olyasavelie@yandex.ru

Funding. The work was performed within the framework of the state task of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (№AAAA-A16-116020350032-1) with partial support from the Russian Foundation for Basic Research (project № 17-04-02195).

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Accepted: 25.04.2019

Бронхиальная астма (БА) представляет собой гетерогенное заболевание, характеризующееся хроническим воспалением дыхательных путей, наличием респираторных симптомов, таких как свистящие хрипы, одышка, заложенность в груди и кашель, которые варьируют по времени и интенсивности и проявляются вместе с вариабельной обструкцией дыхательных путей. По разным эпидемиологическим данным от БА в разных странах страдают от 1 до 18% человек [1].

Современные методы терапии включают широкий круг различных препаратов для лечения БА, однако одной из основных проблем клинической фармакологии является недостаточная эффективность контроля симптомов и обострений заболевания у определённой части больных. Генетическая предрасположенность на 60—80% определяет эффективность терапии БА разными группами лекарственных препаратов, в связи с чем при определении тактики лечения необходимо учитывать индивидуальные генетические особенности пациента.

Действие широко используемых в настоящее время лекарственных средств для лечения БА направлено на контроль симптомов и купирование острых проявлений заболевания. Основой фармакотерапии БА является базисная (противовоспалительная) терапия, к которой относятся ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС), антагонисты лейкотриеновых рецепторов, длительно действующие β 2-агонисты в комбинации с ИГКС, кромоны, теофиллины, моноклональные антитела к иммуноглобулину E (IgE), системные глюкокортикостероиды (ГКС) и аллергенспецифическая иммунотерапия. Короткодействующие β 2-агонисты применяются для снятия симптомов острой бронхиальной обструкции [2].

Для оптимизации терапии БА проводятся многочисленные фундаментальные и клинические исследования. Одним из наиболее активно развивающихся направлений исследований является поиск новых генетических и эпигенетических маркеров эффективной терапии БА с учетом индивидуальных особенностей пациентов (этнической принадлежности, пола, возраста и т.д.) и клинических фенотипов и эндотипов БА (количество эозинофилов в крови, эозинофилов и нейтрофилов в мокроте, общий уровень IgE в сыворотке крови и др.) [3]. В последние годы достигнут значительный прогресс в области фармакогенетики БА благодаря исследованиям генов-кандидатов, полногеномным анализам ассоциаций (GWAS) и другим подходам, в результате которых выявлено множество полиморфных локусов, ассоциированных с эффективностью фармакологического ответа на терапию БА. Однако до массового применения этих данных в клинической практике еще далеко. Для большинства исследованных локусов нет необходимых для практического использования доказательств. Многие из ранее описанных ассоциаций не воспроизводятся в последующих исследованиях, что может быть связано с недостаточным объемом выборок, гетерогенностью популяций, различными фенотипами астмы или особенностями применяемых схем лечения, а также разными подходами к оценке ответа на лечение. Кроме того, для точного прогнозирования ответа пациента на тот или иной лекарственный препарат необходимо не только генотипирование отдельных полиморфных вариантов, ассоциированных с эффективностью терапии, но и комплексный анализ ген-генных, ген-средовых взаимодействий, а также эпигенетических маркеров.

Другим практическим направлением современных исследований является конструирование целевых (или таргетных) препаратов, направленно действующих на молекулярные механизмы патогенеза БА. Таргетные препараты разрабатываются на осно-

ве моноклональных антител (монАТ), антисмысловых агентов, осуществляющих сайленсинг на уровне мРНК. Первый таргетный препарат, созданный на основе монАТ к IgE — омализумаб — блокирует действие свободного IgE и используется в клинической практике уже более 10 лет. Несколько лет назад завершена 3-я фаза клинических исследований меполизумаба — первого препарата, созданного на основе монАТ против интерлейкина-5 (IL5) для лечения тяжелой рефрактерной эозинофильной БА, и в ряде стран одобрено его использование [4]. Группа препаратов на основе монАТ находится на разных стадиях клинических исследований (анрукинзумаб — монАТ против IL13, пасколизумаб — монАТ против циркулирующего IL4 и др.) [5].

Другим инновационным подходом в терапии является разработка способов регуляции экспрессии выбранных генов-мишеней на посттранскрипционном уровне. Для этого используются различные антисмысловые агенты: короткие интерферирующие РНК (siРНК), антисмысловые олигонуклеотиды (АСО, ДНКзимы, рибозимы, ДНК-ловушки, EGS (External Guide Sequence — внешняя направляющая последовательность) и U1-адапторы, подавляющие экспрессию гена-мишени на уровне мРНК. Данный подход может быть альтернативой препаратов на основе монАТ, поскольку с одной молекулы мРНК может синтезироваться несколько копий белка, а подавление их трансляции будет более эффективным [5]. Основная часть инновационных лекарств на основе монАТ и антисмысловых агентов находится на разных стадиях клинических испытаний. Сложностью разработки эффективных лекарственных средств нового поколения является выбор мишени, на которую будет направлено основное влияние препарата, а также решение вопросов безопасности и эффективности его применения.

Несмотря на активную разработку инновационных таргетных препаратов, основными лекарственными средствами, применяемыми для терапии БА в настоящее время, остаются ГКС, β 2-агонисты и антилейкотриеновые препараты, в связи с чем актуальным является изучение генетических и эпигенетических маркеров индивидуальной чувствительности пациентов к этим группам препаратов с последующим внедрением фармакогенетического тестирования в практическое здравоохранение для выбора оптимальной схемы терапии каждого больного.

Целью настоящей работы является обзор современных данных, посвященных фармакогенетическим исследованиям эффективности терапии БА ГКС, β 2-агонистами и антилейкотриеновыми препаратами.

Генетические маркеры чувствительности к терапии БА глюкокортикостероидами

ИГКС в настоящее время являются наиболее эффективными противовоспалительными препаратами для лечения БА [2]. В результате многих исследований выявлены значительные различия в реакции пациентов с БА на лечение ИГКС. На молекулярном уровне действие ИГКС проявляется в модуляции активности генов, кодирующих белки, вовлеченные в формирование эпителиального барьера дыхательных путей, и нарушении транскрипции генов, участвующих в развитии воспаления. Существует несколько основных механизмов действия ГКС, один из которых осуществляется через собственные рецепторы, являющиеся транскрипционными факторами, взаимодействующими со специфической консенсусной последовательностью генома (GRE, glucocorticoid responsive elements). Другим механизмом является регуляция экспрессии генов-мишеней путём взаимодействия глюкокортикоидных рецепторов с транскрипционными факторами (активаторный белок транскрипции AP-1, ядерный фактор NF-kB и др.) [6].

Одним из наиболее изученных генов, участвующих в метаболизме ГКС, является ген, кодирующий глюкокортикоидный рецептор (*NR3C1*, *GR*, 5q31–q32). Существует несколько изоформ белка глюкокортикоидного рецептора (GCR α , GCR β , GCR δ , GCR γ , GCR-P), из которых функционально активна и способна взаимодействовать с гормонами только α -изоформа. Установлен ряд полиморфных вариантов гена *NR3C1*, ассоциированных с эффективностью терапии ГКС у пациентов с БА. Предполагается, что распространенный полиморфный вариант rs41423247C>G (*BclI*), расположенный в интронной области гена *NR3C1*, участвует в альтернативном сплайсинге мРНК [7]. В первых работах описаны ассоциации полиморфных вариантов rs104893908 (p.Asp641Val), rs104893914 (p.Gly679Ser), rs778772732 (p.Val729Ile) и rs104893910 (p.Ile747Met) гена *NR3C1* со снижением аффинности рецептора к стероидам и, как следствие, со снижением чувствительности к терапии ГКС, а rs6196 (p.Asn363Ser) гена *NR3C1* – с увеличением эффективности терапии ГКС [8]. В ряде работ обнаружена ассоциация аллеля rs41423247*G и генотипа rs41423247*GG с более тяжелыми клиническими проявлениями БА: с тяжелой формой БА у пациентов из Украины [9] и Польши [10], а также с более высоким уровнем общего IgE у детей из России (табл. 1) [11]. Напротив, у детей с БА из Турции с генотипом rs41423247*GG выявлено более выраженное повышение показателя объема форсированного выдоха за первую секунду (ДОФВ1 – показатель прироста ОФВ1 по сравнению

с исходным значением) в ответ на терапию флутиказоном (табл. 1) [12]. Ранее нами была установлена ассоциация генотипов CC и CG полиморфного варианта rs41423247 гена *NR3C1* со значительным снижением показателей спирометрии у детей с БА из России (табл. 1) [13]. У пациентов с БА из Польши гаплотип AAC (rs6189/6190, rs6195, rs41423247) гена *NR3C1* ассоциирован с увеличением обструкции дыхательных путей (табл. 1) [14]. При анализе уровня экспрессии изоформ глюкокортикоидного рецептора (ГР α и ГР β) у пациентов из Северо-Западного региона РФ показана более высокая экспрессия ГР α у больных гормонзависимой БА и более низкая экспрессия ГР β у больных среднетяжелой БА [15]. В то же время, в некоторых исследованиях не обнаружено ассоциации полиморфного варианта rs41423247 гена *NR3C1* с БА и особенностями клинического течения заболевания [16].

При исследованиях гена рецептора кортикотропин-рилизинг-гормона *CRHR1* (17q21.31) показано, что недостаток белка CRHR1 приводит к усилению воспаления и дисфункции дыхательных путей. Выявлено, что гаплотип GAT (rs1876828, rs242939, rs242941) гена *CRHR1* ассоциирован с приростом ОФВ1 после 8 недель терапии ИГКС у взрослых пациентов и детей с БА европейского происхождения из многоцентровой рандомизированной выборки детей CAMP (Childhood asthma management program) (табл. 1) [17]. Установлена ассоциация аллеля rs242941*T с более низкими значениями ОФВ1 у детей с БА из группы CAMP, находящихся на терапии ИГКС (табл. 1) [18]. В исследовании детей с острыми обострениями БА из Северной Индии у пациентов с генотипами rs242941*TT и rs242941*GT гена *CRHR1* показано более эффективное действие системных ГКС по сравнению с носителями генотипа rs242941*GG (табл. 1) [19]. У пациентов европейского происхождения с БА, принимающих флутиказон, гомозиготных по минорным аллелям гена *CRHR1* (rs739645*GG, rs1876831*TT, rs1876829*CC и rs1876828*TT) определялись более высокие значения ОФВ1, чем у носителей других генотипов. У пациентов, принимающих монтелукаст, наблюдался противоположный эффект: наиболее высокий прирост ОФВ1 оказался у носителей мажорных аллелей по данным локусам (табл. 1) [20]. Ранее в результате наших исследований выявлено, что генотип rs242941*CA и гаплотип AA (rs242939, rs242941) гена *CRHR1* являются маркерами повышенного риска развития БА у башкир. Показана ассоциация генотипа rs1876828*CT гена *CRHR1* со снижением МОС50 у детей с БА из Республики Башкортостан, находящихся на терапии ИГКС (табл. 1) [13].

Таблица 1

**Результаты исследований полиморфных вариантов генов,
ассоциированных с клиническими фенотипами БА и ответом на терапию ГКС**

Ген, локализация	Полиморф- ный вариант	Аллель/ генотип/ гаплотип	Клинический фенотип БА, чувствительность к те- рапии	Выборка больных (ра- совая/этническая принадлежность или место проживания)	Ссылки
<i>NR3C1</i> , 5q31.3	rs41423247	GG	тяжелая форма БА	Украина	[9]
	rs41423247	G	тяжелая форма БА, чувствительность к терапии ГКС	Польша	[10]
	rs41423247	GG	высокий уровень IgE, высокая частота обострений БА	Россия	[11]
	rs41423247	GG	более высокие показатели ОФВ1 в ответ на флути- казон	Турция	[12]
	rs41423247	CC, CG	значительное снижение ЖЕЛ, ОФВ1, МОС25, МОС50, МОС75	Россия	[13]
	rs6189/6190, rs6195, rs41423247	AAC	увеличение обструкции дыхательных путей	Польша	[14]
<i>CRHR1</i> , 17q21.31	rs1876828, rs242939, rs242941	GAT	более высокие показатели ОФВ1 на фоне терапии ИГКС	CAMP, европеоиды	[17]
	rs242941	T	более низкие значения ОФВ1 (Δ ОФВ1 < 7,5 %) на фоне терапии ИГКС	CAMP	[18]
	rs242941	TT, GT	более эффективное действие системных ГКС	Индия	[19]
	rs739645	GG	высокие значения Δ ОФВ1 в ответ на флутиказон, низкие значения Δ ОФВ1 в ответ на монтелукаст	европеоиды	[20]
	rs1876831	TT			
	rs1876829	CC			
	rs1876828	TT	низкие значения Δ ОФВ1 в ответ на флутиказон		
	rs242941	AA			
	rs1876828	CT	значительное снижение МОС50	Россия	[13]
<i>TBX21</i> , 17q21.32	rs2240017	G	увеличение уровня PC20 в ответ на ИГКС	CAMP	[22]
	rs2240017	C	эффективный контроль БА на фоне терапии ИГКС	Корея	[23]
	rs9910408	AA	снижение бронхиальной гиперреактивности, уве- личение ОФВ1 в ответ на ИГКС	европеоиды	[24]
	rs9910408	GG	более низкие значения МОС50 в ответ на терапию β_2 - адреномиметиками длительного действия и ИГКС	европеоиды	[25]
<i>ABCB1</i> (<i>MDR1</i>), 7q21.12	rs1045642	CC	ТРБА, высокая потребность в таблетированных ГКС и короткодействующих β_2 -агонистах	Россия (Северо-За- падный регион)	[27]
	rs1045642	C	резистентная форма БА, использование более высо- ких доз ИГКС или их сочетания с системными ГКС	Россия	[28]
	rs1045642	TT	риск развития тяжелой персистирующей БА	Турция	[29]
<i>GLCCI1</i> , 7p21.3	rs37972	CC	более высокие показатели ОФВ1 в ответ на ИГКС	CAMP	[30]
	rs37973	GG	снижение ОФВ1 в ответ на ИГКС		
	rs37973	GG	снижение ОФВ1 на 30 мл/год и более на фоне те- рапии ИГКС	Япония	[31]
	rs37972	T	более низкие значения ОФВ1 в ответ на флутиказон	Китай	[32]
	rs37973	G			
	rs11976862	G			
	rs37973	AA	Δ ОФВ1 > 5% на фоне лечения ИГКС в течение 24 недель	Китай	[33]
<i>TBX21</i> , 6q27	rs1134481	TT	более высокие показатели ОФВ1 на фоне терапии ИГКС	CAMP, европеоиды	[34]
<i>FBXL7</i> , 5p15.1	rs10044254	GG	частое проявление симптомов БА в ответ на ИГКС	CAMP	[36]

Продолжение табл. 1 см. на стр. 8

Ген, локализация	Полиморфный вариант	Аллель/генотип/гаплотип	Клинический фенотип БА, чувствительность к терапии	Выборка больных (расовая/этническая принадлежность или место проживания)	Ссылки
<i>ZNF432</i> , 19q13.41	rs3752120	TT	более выраженный бронходилатационный ответ на фоне терапии ИГКС	CAMP	[37]
<i>MYO1E</i> , 15q22.2	rs12438740	TT	более высокие показатели ОФВ1 на фоне терапии ИГКС или комплексном лечении	европеоиды	[38]
	rs2230155	TT			
межгенная область вблизи <i>TNKS</i> , 8p23.1; <i>DBX1</i> , 11p15.1; <i>MIR2113</i> , 6p 22.13	rs10481450	TT			
	rs1353649	AA			
	rs6924808	CC, CT			

Примечание к табл. 1–3: Показатели спирометрии: ПСВ – пиковая скорость выдоха, ММЕФ% – максимальный полувыдыхаемый поток, ОФВ1 – объем форсированного выдоха за одну секунду, ΔОФВ1 – изменение объема форсированного выдоха за первую секунду в % от исходной величины, ЖЕЛ – жизненная ёмкость лёгких, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких, МОС25, МОС50, МОС75 – максимальная объемная скорость воздуха на уровне выдоха 25%, 50%, 75% ФЖЕЛ. Исследуемые группы: CAMP – Childhood asthma management program, CARE – Childhood Asthma Research and Education.

В ряде работ установлена ассоциация полиморфных вариантов гена *TBX21* (17q21.32) с эффективностью лечения БА. Ген *TBX21* кодирует ядерный транскрипционный фактор T-bet, который экспрессируется в Th1-лимфоцитах и антигенпрезентирующих клетках, являясь необходимым транскрипционным фактором для продукции интерферона дендритными клетками и антигенспецифичной активации Th1-клеток *in vivo* [21]. Tantisira K.G. с соавт. у детей из группы CAMP, находящихся на терапии ИГКС, обнаружили более высокий уровень РС20 (провокационной концентрации М-холиностимулятора метахолина, вызывающей 20%-ное снижение ОФВ1) у носителей аллеля rs2240017*G гена *TBX21* (табл. 1) [22]. У пациентов с БА из Кореи установлена ассоциация аллеля rs2240017*С гена *TBX21* с более эффективным контролем заболевания при терапии ИГКС в течение 12 недель (табл. 1) [23]. Определена ассоциация генотипа rs9910408*AA гена *TBX21* с более эффективным лечением ИГКС (увеличение ОФВ1, снижение бронхиальной гиперреактивности) у взрослых пациентов с БА европейского происхождения (табл. 1) [24]. У детей с БА из Испании показана значительно более высокая частота встречаемости генотипа rs9910408*GG гена *TBX21* у пациентов, резистентных к комплексной терапии β2-адреномиметиками длительного действия и ИГКС по сравнению с больными, имеющими генотип rs9910408*AA (табл. 1) [25].

К настоящему времени проведен ряд исследований полиморфных вариантов гена множественной ле-

карственной устойчивости *ABCB1* (*MDR1*, 7q21.12). *ABCB1* кодирует Р-гликопротеин 170 (Pgp-170) – АТФ-зависимый транспортный белок, который является структурной основой помпы выведения из клетки липофильных соединений (ГКС, цитокинов, продуктов метаболизма клетки) и влияет на эффективность действия лекарств [26]. У пациентов из Северо-Западного региона РФ установлена ассоциация генотипа rs1045642*CC гена *ABCB1* с тяжелой резистентной БА (ТРБА) и риском развития повышенной потребности в таблетированных ГКС, в дозе, превышающей среднетерапевтическую, с высокой потребностью в ежедневном использовании короткодействующих β2-агонистов для купирования симптомов БА (табл. 1) [27]. Выявлена ассоциация аллеля rs1045642*С и генотипа rs1045642*CC гена *ABCB1* с необходимостью использования более высоких доз ИГКС для эффективной терапии БА у пациентов с БА из Гомельской области (табл. 1) [28]. Напротив, обнаружена ассоциация генотипа rs1045642*ТТ с тяжелой персистирующей БА у детей с БА из Турции (табл. 1) [29].

Проведенные GWAS значительно расширили число локусов, ассоциированных с эффективностью терапии ГКС. В 2011 г. опубликованы результаты первого GWAS терапии ГКС, в котором была обнаружена ассоциация с полиморфными вариантами гена глюкокортикоид-индуцированного транскрипта 1 (*GLCCI1*, 7p21.3). У пациентов детского возраста с БА из выборки CAMP, находящихся на лечении будесонидом, показана ассоциация генотипа rs37972*CC гена *GLCCI1*

с более высокими показателями $\Delta\text{ОФВ1}$, чем у носителей генотипа rs37972^*TT . Установлен более низкий прирост ОФВ1 и более высокий риск формирования резистентности к терапии ГКС у пациентов с генотипом rs37973^*GG гена *GLCCI1* (табл. 1) [30]. Выявлена ассоциация генотипа rs37973^*GG гена *GLCCI1* со снижением ОФВ1 на фоне длительного лечения ИГКС у пациентов с БА из Японии (табл. 1) [31]. Установлены ассоциации аллелей rs37972^*T , rs37973^*G и rs11976862^*G гена *GLCCI1* с меньшим приростом значений ОФВ1 на фоне терапии флутиказоном, а генотипа rs11976862^*GG гена *GLCCI1* — с повышенным риском БА у пациентов из Китая (табл. 1) [32]. Обнаружена ассоциация генотипа rs37973^*AA гена *GLCCI1* с более выраженным увеличением значений ОФВ1 при лечении ИГКС у пациентов с БА из Китая по сравнению с пациентами с генотипом rs37973^*GG (табл. 1). При исследовании *in vitro* культуры мононуклеарных клеток периферической крови больных с БА установлено увеличение уровня экспрессии *GLCCI1* у носителей генотипов rs37973^*AA и rs37973^*GA при действии низких доз дексаметазона, а генотипа rs37973^*GG — после использования более высоких доз дексаметазона. Известно, что использование глюкокортикоидов индуцирует экспрессию гена *GLCCI1*, но функция белка *GLCCI1* в настоящее время не установлена [33].

В 2012 г. при GWAS пациентов с БА европейского происхождения, находящихся на терапии ИГКС, установлена ассоциация генотипов полиморфных вариантов rs3127412 и rs6456042 , расположенных на расстоянии 50 т.п.н. от гена транскрипционного фактора *T* (*TBX1*, 6q27), с изменением ОФВ1 . Обнаружена ассоциация генотипа rs1134481^*TT полиморфного локуса rs1134481C>T , локализованного в 3'-нетранслируемой области гена *TBX1*, с более значительным приростом ОФВ1 в ответ на ИГКС (табл. 1). Полиморфный вариант rs1134481 гена *TBX1* находится в неравновесном сцеплении с rs3127412 и rs6456042 , ассоциированными с эффективностью терапии по данным GWAS [34]. Ген *TBX1* кодирует ключевой транскрипционный мезодермальный фактор эмбрионального развития. Предполагается, что экспрессия гена *TBX1* на ранних стадиях развития влияет на особенности развития легких [35].

Установлена ассоциация генотипа rs10044254^*GG гена *FBXL7* (5p15.1), кодирующего белок, содержащий лейцин-богатые повторы и F-бокс домен, с более низкой эффективностью терапии ИГКС у детей с БА европейского происхождения по сравнению с носителями генотипа rs10044254^*AA (табл. 1) [36]. При GWAS также обнаружена ассоциация генотипа rs3752120^*TT гена *ZNF432* (19q13.41), кодирующего белок с доменами типа «цинковые пальцы», с более выраженным

бронходилатационным ответом при использовании ИГКС у пациентов с БА европейского происхождения (табл. 1) [37]. Функции генов *ZNF432* и *FBXL7* в патогенезе БА еще точно не определены.

При GWAS пациентов с БА европейского происхождения установлено, что у носителей генотипов rs12438740^*TT и rs2230155^*TT гена миозина 1E (*MYO1E*, 15q22.2), а также генотипов rs10481450^*TT , rs1353649^*AA , rs6924808^*CC и rs6924808^*CT наблюдается значительное увеличение ОФВ1 в ответ на ИГКС (табл. 1). *MYO1E* участвует в сшивании актиновых филаментов и внутриклеточном движении, ранее описана определенная роль *MYO1E* в формировании никотиновой зависимости. Полиморфные варианты rs10481450A>T (8p23.1) и rs1353649G>A (11p15.1), ассоциированные с ответом на ИГКС, расположены в межгенных областях, их функция пока неизвестна [38], rs6924808C>T (6p22.13) находится в интронной области гена микроРНК *MIR2113* (<https://www.ensembl.org>).

Таким образом, ассоциативные исследования эффективности ответа на терапию БА выявляют все новые гены чувствительности к ГКС, при этом результаты фармакогенетических исследований зачастую являются единичными как в зарубежной, так и в отечественной литературе, и лишь частично совпадают для представителей различных этнических групп и клинических фенотипов БА.

Генетические маркеры чувствительности к терапии β_2 -агонистами

Наибольшее количество исследований чувствительности пациентов к лечению β_2 -агонистами, выполненных к настоящему времени, посвящено изучению полиморфных вариантов гена β_2 -адренергического рецептора *ADRB2* (5q32), продукт которого служит мишенью действия данной группы препаратов. Наиболее изученными полиморфными вариантами гена *ADRB2* являются однонуклеотидные замены rs1042713A>G (p.Arg16Gly) и rs1042714C>G (p.Gln27Glu). Значительная ассоциация генотипа rs1042713^*AA гена *ADRB2* с увеличением ОФВ1 в ответ на терапию β_2 -адреномиметиками короткого действия еще в 1997 г. установлена у больных БА европейского происхождения (табл. 2) [39]. Выявлена ассоциация генотипа rs1042713^*AA и аллеля rs1042713^*A с низкими значениями пиковой скорости выдоха (ПСВ) [40, 41], $\Delta\text{ФЖЕЛ}$ [42], $\Delta\text{ОФВ1}$ [41], более высокой частотой обострений БА [43; 44], а генотипа rs1042713^*GG — с улучшением ПСВ в ответ на β_2 -агонисты (табл. 2) [45]. В ряде работ, напротив, установлена ассоциация генотипа rs1042713^*AA с увеличением ОФВ1 [46], а генотипа

Результаты исследований полиморфных вариантов генов, ассоциированных с клиническими фенотипами БА и ответом на терапию β 2-агонистами

Ген, лока- лизация	Полиморф- ный вариант	Аллель/ генотип/га- плотип	Клинический фенотип, чувствительность к терапии	Выборка больных (расовая/этниче- ская принадлежность или место проживания)	Ссыл- ки
ADRB2, 5q32	rs1042713	AA, AG	более высокие показатели ОФВ1 на фоне терапии альбутеролом	европеоиды	[39]
	rs1042713	A	значительное снижение ПСВ в ответ на альбутерол	европеоиды	[40]
	rs1042713	AA	более низкие значения ОФВ1, увеличение частоты симптомов БА и использования альбутерола на фоне терапии сальбутеро- лом и ИГКС	европеоиды, афроамериканцы	[41]
	rs1042713	AA	сниженные показатели ΔОФВ1, ΔФЖЕЛ в ответ на метахолин, альбутерол	гуттериты (США)	[42]
	rs1042713	AA	повышение частоты обострений БА на фо- не терапии альбутеролом	Новая Зеландия	[43]
	rs1042713	A	увеличение риска обострений БА при ис- пользовании β2-агонистов на фоне терапии ИГКС	Шотландия	[44]
	rs1042713	GG	улучшение ПСВ при терапии флутиказо- ном и сальметеролом	европеоиды	[45]
	rs1042713	AA	более высокие показатели ОФВ1 на фоне терапии ингаляционными β2-агонистами	европеоиды афроамериканцы, лати- ноамериканцы	[46]
	rs1042713	GG	недостаточный эффект терапии β2- адреномиметиками короткого действия	Россия	[47]
	rs1042713	GG	низкие значения ОФВ1	Россия	[15]
	rs1042714	GG, CG			
	rs1042714	G	высокие значения ΔОФВ1 на фоне терапии ИГКС, β2-агонистами длительного дей- ствия	Таиланд	[48]
	rs1042711, rs1042713, rs1042714, rs1800888	CGGC	более низкие значения ОФВ1	Норвегия	[50]
	rs1800888	T	неконтролируемые симптомы БА при лече- нии β2-агонистами длительного действия	европеоиды, афроамериканцы, пуэр- ториканцы	[51]
CRHR2, 7p14.3	rs7793837, rs4723002, rs1003929, rs2284220	AACA	более выраженный бронходилатационный ответ на β2-агонисты	CAMP	[52]
	rs4723002, rs1003929	AT		европеоиды	
	rs7793837, rs472300	AA			
ADCY9, 16p13.3	rs879619	CC	увеличение ММЕФ% на фоне терапии буде- сонидом и формотеролом	Корея	[54]
	rs1045475, rs1045476, rs879619, rs710893	TTCC			
	rs223079	CC, CT			

Продолжение табл. 2 см. на стр. 11

Ген, локализация	Полиморфный вариант	Аллель/генотип/гаплотип	Клинический фенотип, чувствительность к терапии	Выборка больных (расовая/этническая принадлежность или место проживания)	Ссылки
<i>ARG1</i> , 6q23.2	rs2781659	A	более выраженный бронходилатационный ответ на β_2 -агонисты	CAMP, европеоиды	[55]
	rs2781667	T	более выраженный бронходилатационный ответ на альбутерол	Нидерланды	[56]
	rs2781659, rs2781663, rs2781665, rs60389358	ATAC	Более выраженный бронходилатационный эффект β_2 -агонистов (флутиказона пропионат)	европеоиды афроамериканцы, латиноамериканцы	[57]
<i>ARG2</i> , 14q24.1	rs7140310	TG, GG	более выраженный бронходилатационный ответ на альбутерол	Нидерланды	[56]
	rs10483801	CA, AA			
межгенная область вблизи <i>SPATS2L</i> , 2q33.1	rs295137	TT	более выраженный бронходилатационный ответ на β_2 -агонисты короткого действия	европеоиды	[58]
<i>THRB</i> , 3p24.2	rs892940	T	более выраженный бронходилатационный ответ на альбутерол	CAMP	[59]
<i>SLC22A15</i> , 1p13.1	rs1281748	G	более выраженный бронходилатационный ответ на альбутерол	Мексика	[60]
	rs1281743	A			
межгенная область вблизи <i>ASB3</i> , 2p16.2	rs350729	TT	более выраженный бронходилатационный ответ на альбутерол	CAMP, CARE, европеоиды	[61]
	rs1840321	CC			
	rs1384918	GG			
	rs1319797	GG			
межгенная область вблизи, <i>DNAH5</i> , <i>LINC01194</i> 5p15.2	rs17834628	A	более выраженный бронходилатационный ответ на альбутерол	мексиканцы, пуэртоамериканцы, афроамериканцы	[62]

rs1042713*GG с недостаточным эффектом терапии β_2 -агонистами [47] и низкими значениями ОФВ1 (табл.2) [15]. При исследовании полиморфного варианта rs1042714 обнаружена ассоциация аллеля rs1042714*G с пониженным риском развития БА и более высокими значениями Δ ОФВ1 у пациентов из Таиланда [48], а в более позднем исследовании, выполненном в России выявлена ассоциация генотипа rs1042714*GG с низкими значениями ОФВ1 (табл. 2) [15]. В ряде работ установлено отсутствие ассоциации rs1042714 с БА и эффективностью терапии [39, 49]. У детей с БА из Норвегии обнаружена ассоциация гаплотипа CGGC (rs1042711, rs1042713, rs1042714, rs1800888) с более низкими показателями ОФВ1 (табл. 2) [50]. При метаанализе, объединяющим результаты исследований 1626 больных с БА европейского, афроамериканского и пуэрториканского происхождения, показано, что у па-

циентов с БА европейского происхождения, носителей аллеля rs1800888*T гена *ADRB2*, в 2 раза чаще наблюдаются неконтролируемые симптомы БА при терапии β_2 -агонистами (табл. 2) [51].

Кроме полиморфных локусов в гене *ADRB2* также показано влияние ряда полиморфных вариантов других генов на чувствительность пациентов к терапии β_2 -агонистами. Так в трех независимых группах пациентов с БА европейского происхождения выявлены ассоциации гаплотипов AACA (rs7793837, rs4723002, rs1003929, rs2284220), AT (rs4723002, rs1003929), AA (rs7793837, rs472300) гена рецептора кортикотропин-рилизинг гормона 2 *CRHR2* (7p14.3) с более эффективной терапией бронходилататорами (альбутеролом, теofilлином и монтелукастом) (табл. 2) [52]. Напротив, у пациентов с БА из Китая обнаружено отсутствие ассоциации rs2190242 гена *CRHR2* с эффективностью те-

рапии бронходилататорами [53]. При исследовании пациентов с БА из Кореи установлено, что генотипы и гаплотипы по полиморфным вариантам гена аденилциклазы *ADCY9* (16p13.3) ассоциированы с улучшением показателей функции легких на фоне комбинированной терапии будесонидом и формотеролом: генотип rs879619*CC, гаплотип TTCC (rs1045475 C>T, rs1045476 C>T, rs879619 C>T и rs710893C>T) — с увеличением ММЕФ%, а генотипы rs2230739*CT и rs2230739*CC — со значительным увеличением ОФВ1 (табл. 2) [54].

В ряде фармакогенетических исследований БА изучаются полиморфные варианты генов, белковые продукты которых участвуют в метаболизме аминокислоты аргинина и продукта ее распада — оксида азота (NO). В 2008 г. при GWAS установлена ассоциация аллеля rs2781659*A гена *ARG1* с более эффективной терапией β2-агонистами у детей европейского происхождения (табл. 2) [55]. Обнаружены ассоциации аллелей и генотипов по полиморфным вариантам гена *ARG1* с выраженным снижением бронходилатационного ответа на β2-агонист альбутерол (генотип rs2781667*TT) и с эффективным бронходилатационным ответом на альбутерол (аллели rs7140310*G и rs10483801*A гена *ARG2*) у пациентов с БА из Нидерландов (табл.2) [56]. Опубликованы результаты исследования БА пациентов европейского, афроамериканского и латиноамериканского происхождения, в котором обнаружена ассоциация гаплотипа ATAC (rs2781659, rs2781663, rs2781665, rs60389358) гена *ARG1* с более эффективной терапией β2-агонистами (табл. 2) [57].

В 2012 г. при GWAS выявлена ассоциация генотипа rs295137*TT полиморфного варианта rs295137T>C, локализованного в непосредственной близости с геном белка стрессовых гранул и ядрышка *SPATS2L* (*SGNP9*, 2q33.1), с более эффективной терапией бронходилататорами у американских пациентов с БА (табл. 2). Методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (RT-PCR) на первичной культуре клеток легкого человека установлено, что при нокдауне *SPATS2L* под действием siРНК повышается уровень экспрессии β2-адренергического рецептора и увеличивается эффективность действия бронходилататоров [58]. В 2013 г. при GWAS обнаружена ассоциация аллеля rs892940*T гена рецептора тиреоидного гормона В (*THRB*, 3p24.2) с более эффективной терапией бронходилататорами у детей с БА европейского происхождения (табл. 2) [59].

В результате GWAS БА у детей из Мексики установлены ассоциации аллелей rs1281748*G и rs1281743*A гена семейства переносчиков растворимых веществ *SLC22A15* (1p13.1) с более эффективной терапией брон-

ходилататорами (табл.2) [60]. Гены этого семейства транспортируют различные медицинские и биологически активные соединения, такие как фармацевтические препараты, токсины, гормоны, нейротрансмиттеры и клеточные метаболиты. Согласно литературным данным, *SLC22A15* в большом количестве экспрессируется в легких и эпителиальных клетках бронхов, но его роль в развитии и терапии БА пока остается не установленной.

При GWAS БА, выполненном в объединенной выборке из 724 больных (дети европейского происхождения из выборок CAMP и CARE, пациенты Национального института сердца, легких и крови ACRN), установлены ассоциации редких аллелей полиморфных вариантов rs350729, rs1840321, rs1384918 и rs1319797, расположенных в области 2p16.2 вблизи гена *ASB3*, со сниженной эффективностью терапии бронходилататорами (табл.2). Предполагается, что эти полиморфные варианты связаны с функционированием *ASB3*, участвующим в пролиферации гладких мышц дыхательных путей [61].

В 2018 г. опубликованы результаты GWAS 1441 детей с БА мексиканского, пуэртоамериканского и афроамериканского происхождения, в результате которого обнаружены ассоциации аллелей rs17834628*A и rs35661809*G, расположенных в межгенной области рядом с генами длинной некодирующей РНК *LINC01194* (5p15.2) и тяжелой цепи динеина *DNAH5* (5p15.2), с более эффективной терапией бронходилататорами (табл. 2) [62]. Функциональная роль rs17834628 и rs35661809 в патогенезе БА еще не установлена.

Таким образом, с каждым годом увеличивается число известных генов, участвующих в формировании варибельной чувствительности к терапии бронходилататорами. Многие полиморфные локусы, обнаруженные при GWAS, находятся в некодирующих или плохо охарактеризованных областях, а также генах с неизвестной функцией и межгенных регионах. Для поиска функциональных вариантов необходимо проведение дополнительных работ, таких как ресеквенирование интересующих областей гена, определение уровня экспрессии гена в тканях, репликативные исследования.

Генетические маркеры чувствительности к терапии антилейкотриеновыми препаратами

Модификаторы лейкотриенов (ЛТ) включают антагонисты рецепторов цистеиниловых ЛТ (монтелукаст, зафирлукаст) и ингибиторы 5-липооксигеназы [6]. Антагонисты ЛТ являются первой медиатор-специфической терапией БА, при их использовании наблюда-

ется значительная вариабельность клинического ответа на лечение. В развитии воспаления дыхательных путей при БА активно участвуют провоспалительные клетки, а также медиаторы, среди которых выделяют группу цистеинил-ЛТ (LTC4, LTD4, LTE4, LTB4). Ключевым ферментом биосинтеза ЛТ является 5-липоксигеназа (ALOX5). Множество работ посвящено исследованию гена 5-липоксигеназы *ALOX5* (10q11.21), полиморфные варианты которого у пациентов с БА европейского происхождения ассоциированы с продукцией цистеинил-ЛТ и эффективностью терапии модификаторами ЛТ [63, 64, 65]. Установлена ассоциация генотипов rs4987105*TT и rs4986832*AA гена *ALOX5* с увеличением показателей ПСВ на 18–25% у пациентов с БА европейского происхождения, находящихся на терапии монтелукастом (табл.3) [63]. У пациентов с БА из Испании, находящихся на терапии монтелукастом, генотипы *ALOX5**5/5 и *ALOX5**4/5 по полиморфному варианту rs59439148, расположенному в промоторной области гена *ALOX5* и содержащему от трех до семи копий Sp1-связывающего мотива (indel GGGGGC), ассоциированы с улучшением показателей ОФВ1, снижением количества обострений БА и частоты использования β2-агонистов (табл.3) [64]. Аллель rs2115819*G и генотип rs2115819*GG гена *ALOX5* ассоциированы с более эффективной терапией zileuton и монтелукастом в группе больных европейского происхождения (табл. 3) [65, 66].

В исследовании Tcheurekdjian H. с соавт. обнаружена ассоциация генотипов rs2540491*GA, rs2540491*AA и rs2540487*GA гена лейкотриен-А4-гидролазы *LTA4H* (12q23.1), катализирующей образование лейкотриена В4 (LTB4), со значительным увеличением ОФВ1 у пуэртоамериканцев с БА. При изучении модулирующего влияния полиморфных вариантов генов *ALOX5AP* и *LTA4H* на эффективность лечения БА установлено, что у носителей аллеля rs2540491*A использование модификаторов ЛТ ассоциировано с возрастанием ОФВ1 в ответ на дополнительное применение альбутерола (табл. 3) [67]. У пациентов с БА из Японии выявлена ассоциация генотипа rs2660845*AA гена *LTA4H* с увеличением показателей ПСВ и ОФВ1 на фоне терапии монтелукастом (табл.3) [68]. Установлена ассоциация аллеля rs2660845*A гена *LTA4H* с развитием тяжелой формы БА у пациентов детского возраста европейского происхождения [69].

Куликовым Е.С. с соавт. проведено исследование, в результате которого установлена дифференциальная экспрессия 1201 гена у пациентов с ТРБА и легкой формой БА из России. Показано, что процесс биосинтеза ЛТ ассоциирован с увеличением экспрессии гена экзопептидазы *RNPEP* (1q32.1), гидролизующей лей-

котриен А4 (LTA-4) в лейкотриен В4 (LTB-4), который опосредует хемотаксис, экссудацию плазмы и бронхоспазм. Предполагается, что установленная генная онтология играет определенную роль в формировании тяжести болезни и ответа на терапию БА [70].

В ряде работ изучены полиморфные варианты гена лейкотриен С4-синтазы *LTC4S* (5q35.3), катализирующей синтез липидных медиаторов воспаления тканей — лейкотриенов С4 (LTC4). У пациентов с БА европейского и афроамериканского происхождения, находящихся на терапии монтелукастом, выявлена ассоциация аллеля rs730012*С гена *LTC4S* со сниженным на 80% риском обострений БА по сравнению с генотипом rs730012*AA (табл.3) [66]. У пациентов с БА детского возраста из Кореи обнаружено отсутствие ассоциации полиморфного варианта rs730012 гена *LTC4S* с эффективностью терапии БА монтелукастом [71].

Опубликованы результаты первого GWAS эффективности терапии антилейкотриеновыми препаратами. У пациентов с БА европейского, африканского и азиатского происхождения обнаружена ассоциация генотипа rs6475448*AA гена *MLLT3* (9p21.3) с увеличением ОФВ1 в ответ на терапию монтелукастом (табл. 3) [72]. При GWAS пациентов с БА европейского происхождения установлена ассоциация генотипа rs12436663*AA гена *MRPP3* (14q13.2), кодирующего митохондриальный белок РНКазы Р, с низкими значениями ΔОФВ1 при лечении пациентов zileuton (табл. 3). Продукт экспрессии гена *MRPP3* участвует в посттрансляционной модификации молекул РНК, но точная функция белка в патогенезе БА неизвестна [73].

Таким образом, анализ результатов фармакогенетических исследований БА подтверждает существование генетически обусловленной вариабельности эффективности терапии антилейкотриеновыми лекарственными средствами.

Эпигенетические исследования БА

В последние годы активно изучаются эпигенетические механизмы патогенеза БА, такие как метилирование ДНК, модификации гистонов, дифференциальная активность микроРНК, что позволяет значительно расширить понимание характера взаимодействия средовых и генетических факторов, в том числе при ответе пациентов на лекарственные препараты.

Метилирование ДНК является наиболее изученным при БА эпигенетическим механизмом. Обнаружено множество различий в профиле метилирования генов, определяющих риск возникновения и развития БА, атопии, формирование иммунного ответа, уровень IgE и др. [3]. Первый полногеномный анализ метили-

рования (Epigenome wide association study, EWAS) у детей с БА европейского происхождения проведен в 2012 г. У детей с БА и детей с atopическими заболеваниями (за исключением БА) установлено 8 дифференциально метилированных CpG сайтов, среди которых промоторные области гена сигнального преобразователя и активатора транскрипции *STAT5A* (17q21.2) и гена, кодирующего цистеин-обогащенный протеин-1 *CRIPI* (14q32.33). Выявлено повышение экспрессии гена *CRIPI* и снижение экспрессии гена *STAT5A* в эпителиальных клетках дыхательных путей пациентов с БА по сравнению с индивидами из контрольной группы и детьми с atopическими заболеваниями [74].

В последующие годы проведен ряд полногеномных анализов метилирования при БА и других аллергических заболеваниях. При EWAS афроамериканских пациентов детского возраста с БА и их братьев или сестер без БА обнаружена ассоциация накопления 5-гидрок-

симетилцитозина в эпителиальных клетках дыхательных путей и снижения уровня метилирования CpG сайта (cg23602092) промоторной области гена семейства метилдиоксигеназ *TET1* (10q21.3) с БА. Метилдиоксигеназа *TET1* катализирует превращение 5-метилцитозина в 5-гидроксиметилцитозин — промежуточный продукт деметилирования ДНК ферментами *TET* 1, 2, 3 [75]. В 2016 г. в результате EWAS детей с пищевой аллергией из США и контрольной группы детей установлены ассоциации уровня метилирования генов, участвующих в дифференцировке Th1-клеток (*IL1RL1* (cg16386158), *IL5RA* (cg08404225), *STAT4* (cg13316148), *IL4* (cg26787239), *CCL18* (cg06040872)), с аллергическим воспалением. Выявлены дополнительные гены-кандидаты развития пищевой аллергии (*NDFIP2* (cg11770323), *EVL* (cg18550847), *TRAPPC9* (cg09377531)) у детей с аллергическими заболеваниями [76].

Таблица 3

Результаты исследований полиморфных вариантов генов, ассоциированных с клиническими фенотипами БА и ответом на терапию антилейкотриеновыми препаратами

Ген, локализация	Полиморфный вариант	Аллель/генотип/гаплотип	Клинический фенотип, чувствительность к терапии	Выборка больных (расовая/этническая принадлежность или место проживания)	Ссылки
<i>ALOX5</i> , 10q11.21	rs4987105	TT	увеличение ПСВ в ответ на монтелукаст	европеоиды	[63]
	rs4986832	AA			
	rs59439148	<i>ALOX5</i> *5/5 <i>ALOX5</i> *4/5	увеличение ОФВ1 в ответ на монтелукаст, снижение количества обострений БА и частоты использования β2-агонистов	европеоиды	[64]
	rs2115819	G	более высокие показатели ОФВ1 в ответ на zileuton	европеоиды	[65]
	rs2115819	GG	более высокие показатели ОФВ1 в ответ на монтелукаст	европеоиды	[66]
<i>ALOX5AP</i> , 13q12.3	rs10507391	T	более высокие показатели ОФВ1 в ответ на альбутерол на фоне терапии модификаторами ЛТ	Пуэрто-Рико	[67]
<i>LTA4H</i> , 12q23.1	rs2540491	GA	высокие показатели ОФВ1 в ответ на альбутерол на фоне терапии модификаторами ЛТ	Пуэрто-Рико	[67]
	rs2540491	AA			
	rs2540487	GA			
	rs2660845	AA	увеличение ПСВ, более высокие показатели ОФВ1 на фоне терапии монтелукастом	Япония	[68]
<i>LTC4S</i> , 5q35.3	rs730012	C	сниженный риск обострений БА	европеоиды, афроамериканцы, латиноамериканцы	[66]
<i>MLLT3</i> , 9p21.3	rs6475448	AA	более высокие показатели ОФВ1 в ответ на монтелукаст	европеоиды, африканцы, азиаты	[72]
<i>MRPP3</i> , 14q13.2	rs12436663	AA	низкие значения ΔОФВ1 в ответ на zileuton	европеоиды	[73]

Установлены различные профили метилирования CpG4 сайта промоторной области гена *VNN1* (6q23.2) у детей с БА, резистентных к терапии ИГКС, и повышение уровня его метилирования у чувствительных к терапии пациентов с БА. Обнаружено снижение экспрессии мРНК гена *VNN1* в клетках эпителия носовой полости пациентов, резистентных к ИГКС, по сравнению с пациентами, отвечающими на терапию [77]. *VNN1* представляет собой эпителиальный фермент, участвующий в развитии и поддержании воспаления путем индукции медиаторов окислительного стресса [78]. Предполагается, что метилирование CpG4 сайта может быть важным механизмом, регулирующим экспрессию гена *VNN1* и модулирующим ответ на лечение ГКС [77]. В 2017 г. опубликованы результаты пилотного исследования детей с обострениями БА с различной степенью эффективности терапии ИГКС. Обнаружено три CpG сайта со сниженным уровнем метилирования промоторной области гена ортодоксального гомеобокса-2 *OTX2* (14q22.3) у пациентов, чувствительных к терапии ИГКС. Ген *OTX2* кодирует транскрипционный фактор, принимающий участие в развитии головного мозга, черепно-лицевых нервов и сенсорных органов, его роль в развитии БА и чувствительности к терапии стероидами пока неизвестна [79].

Для определения функциональной роли микроРНК в патогенезе БА чаще всего проводится изучение профиля микроРНК в эпителиальных клетках дыхательных путей и определение уровня экспрессии микроРНК в генах, ассоциированных с фенотипами БА и другими аллергическими заболеваниями. В исследованиях Simpson и соавт. подтверждено, что подавление экспрессии генов *PTEN* (10q23.31), *SOCS1* (16p13.13) и *TNFAIP3* (6q23.3) посредством miR-19 является причиной увеличения общей продукции TN2-цитоклинов, обладающих провоспалительным и противовирусным действием, в клетках дыхательных путей пациентов с БА европейского происхождения по сравнению со здоровым контролем. Белки, кодируемые генами *PTEN*, *SOCS1* и *TNFAIP3*, участвуют в негативной регуляции иммунного ответа [80].

Perry M.M. с соавт. на культуре клеток дыхательных путей пациентов с БА и здоровых индивидов обнаружили, что подавление экспрессии генов ингибиторов циклин-зависимых киназ под действием miR-221 стимулирует клеточную гиперпролиферацию и высвобождение IL-6, но не регулирует чувствительность к терапии дексаметазоном у пациентов с тяжелой БА [81].

Lambert K.A. с соавт. проведено комплексное исследование микроРНК иммортализованных эпителиальных клеток бронхов человека (NuLi-1), клеток ле-

гочной аденокарциномы A549 и профиля экспрессии микроРНК у пациентов с БА и здоровых индивидов. В эпителиальных клетках дыхательных путей при отсутствии лечения обнаружено 660 микроРНК. Добавление в культуру клеток NuLi-1 дексаметазона приводило к изменению уровня экспрессии 22-х микроРНК. Увеличение уровня экспрессии miR-146a в плазме пациентов с БА было ассоциировано с более тяжелыми симптомами БА и необходимостью чаще использовать ИГКС для контроля БА. Трансфекция miR-146a в клетки легочной аденокарциномы A549, обработанные TNF- α или TNF- α и ИГКС, вызвала противовоспалительный эффект и повышала эффективность действия ИГКС [82]. Проведено исследование эффективности подавления генов *IL4* и *IL13* молекулами микроРНК на мышинной модели БА. Установлено наибольшее снижение гиперреактивности бронхов и аллергического воспаления в легких при одновременном подавлении генов-мишеней *IL4* и *IL13* синтетическими молекулами микроРНК (siIL-4/siIL-13) [83]. Подтверждение микроРНК-опосредованной регуляции экспрессии генов доказывает потенциальную возможность использования РНК-интерференции для терапии пациентов с тяжелыми формами БА.

В ряде работ показана роль модификации гистонов в развитии аллергических заболеваний, дифференциации и созревании иммунных клеток (Т-лимфоцитов, CD4+ клеток и др.). Установлено снижение активности гистоновой деацетилазы (HDAC) и гистоновой ацетилтрансферазы у пациентов с тяжелой формой БА. Обнаружена ассоциация снижения уровня экспрессии HDAC в мононуклеарных клетках периферической крови пациентов с тяжелой формой БА, с резистентностью к терапии ГКС, по сравнению с пациентами с нетяжелой формой БА азиатского и европейского происхождения [84]. Li L.B. с соавт. показано, что уровень экспрессии мРНК HDAC2 в бронхоальвеолярном лаваже значительно снижен у пациентов с БА, резистентных к терапии ГКС. При стимуляции клеточной линии 293-GJ дексаметазоном и трансфекции с α -глюкокортикоидными рецепторами показано значительное увеличение активности промоторной области *HDAC2*, однако котрансфекция с β -глюкокортикоидными рецепторами устраняла этот эффект. Предполагается, что при использовании дексаметазона GCR β репрессирует активность промоторной области гена *HDAC2* и контролирует уровень экспрессии HDAC2 [85]. Мироновой Ж.А. проведено исследование относительной экспрессии HDAC2, PI3K- δ и изоформ глюкокортикостероидных рецепторов – GR α и GR β с целью создания маркерного профиля стероидочувствительности у больных с сочетанными проявлениями БА и хронической обструктивной болезни легких из Северо-За-

падного региона России. Выявлено, что снижение экспрессии HDAC2 и ГР α , повышение экспрессии PI3K δ и ГР β может приводить к снижению стероидочувствительности и более тяжелому течению заболеваний [86].

Таким образом, исследования роли эпигенетических факторов в эффективности лечения БА позволили выявить большое число дифференциально метилированных участков промоторных областей генов, ассоциированных с ответом пациентов на лекарственные средства, установить участие модификаций гистонов в патогенезе БА и ответе на терапию ГКС, а также обнаружить вовлечение микроРНК в формирование резистентности к различным группам лекарственных препаратов. Исследования эпигенетических особенностей функционирования генов, ассоциированных с патогенезом и эффективностью терапии БА, открывают новые возможности разработки более эффективных методов лечения пациентов.

Возможности практического применения результатов фармакогенетических исследований БА

Выполненные к настоящему моменту фармакогенетические исследования БА позволили выявить значительное число генетических и эпигенетических маркеров, влияющих на эффективность фармакологического ответа пациентов на противоастматические препараты. Несмотря на большое и постоянно растущее число опубликованных работ по данной проблеме, внедрение их результатов в практическое здравоохранение находится на начальном этапе и требует дальнейших исследований и разработок. Следующим этапом практической реализации фармакогенетического подхода является проведение клинических испытаний, позволяющих оценить значимость и необходимость использования генетического тестирования при лечении пациента данной группой препаратов или конкретным лекарственным средством [88]. В результате этих исследований должна быть определена чувствительность и специфичность фармакогенетических тестов, разработаны алгоритмы назначения лекарственных препаратов в зависимости от результатов тестирования, оценены преимущества применения теста по сравнению с традиционным подходом назначения терапии.

На основании результатов клинических испытаний разрабатываются клинические рекомендации по использованию фармакогенетических тестов при выборе препарата для лечения заболевания и профилактике возможного возникновения осложнений у пациентов при приеме лекарственного средства (Clinical Pharmacoge-

netics Implementation Consortium, CPIC (<https://cpicpgx.org/>); Food and Drug Administration, FDA (<https://www.fda.gov/>); The Pharmacogenomics Knowledge Base, PharmGKB (<https://www.pharmgkb.org/>).

Для ряда лекарственных препаратов, применяемых для лечения БА, к настоящему времени разработаны клинические аннотации с 2-м и 3-м уровнями доказательности по значимости полиморфных вариантов генов в эффективности терапии. Например, для полиморфного варианта rs1042713 (с.46A>G, р.Arg16Gly) гена *ADRB2* разработана клиническая аннотация PharmGKB с уровнем доказательности 2A (<https://www.pharmgkb.org/gene/PA39/clinicalAnnotation>). В аннотации в описании фенотипа указано, что может наблюдаться более низкая эффективность лечения салбутамолом или сальметеролом детей с БА различного этнического происхождения с генотипом rs1042713*AA гена *ADRB2* по сравнению с детьми с генотипом rs1042713*GG. Этот полиморфный вариант гена *ADRB2* является одним из наиболее многообещающих на данный момент генетических вариантов, которые могут потенциально быть введены в клиническую практику при назначении β 2-агонистов короткого действия детям с БА.

Ряд исследований полиморфных вариантов генов, ассоциированных с эффективностью терапии БА, находится на уровне доказательности 2B. Так, в клинической аннотации полиморфного варианта rs7793837 гена *CRHR2* указано, что терапия β 2-агонистами короткого действия у пациентов с БА европейского происхождения с генотипом rs7793837*AA может быть более эффективна по сравнению с пациентами с генотипом rs7793837*TT. В клинической аннотации полиморфного варианта rs1876828 гена *CRHR1* отмечена эффективность терапии такими препаратами как будесонид, флутиказон пропионат, флутиказон/сальметерол, триамцинолон. Показано, что у пациентов с БА различного этнического происхождения с генотипом rs1876828*CC гена *CRHR1* может быть менее эффективным использование ИГКС (по уровню ОФВ1 после 6 недель лечения) и отмечается высокий риск повышения уровня эндогенного кортизола по сравнению с пациентами с генотипом rs1876828*TT. В клинической аннотации полиморфного варианта rs6988229 гена *COL22A1* указано, что у больных БА с генотипом rs6988229*CC может наблюдаться снижение бронходилатационного ответа при лечении салбутамолом по сравнению с пациентами смешанного этнического происхождения с генотипами rs6988229*TT (<https://www.pharmgkb.org>). Основная часть результатов фармакогенетических исследований БА получила подтверждение в клинических аннотациях PharmGKB 3-го

уровня доказательности (полиморфные варианты генов *TBX1, CRHR2, TBX21, TAAR6, ALOX5, ARG1, LTA4H, LTC4S, GLCC11, SLCO2B1*). Дальнейшие исследования на расширенных выборках пациентов с четкой оценкой эффективности терапии позволят уточнить результаты ранее выполненных исследований и повысить уровень доказательности фармакогенетических тестов.

Клинические исследования фармакогенетических маркеров проводятся в ряде крупнейших стран Европы и США, однако документы, определяющие особенности фармакогенетического тестирования и обработки полученных результатов, носят лишь рекомендательный характер. В России в настоящий момент использование фармакогенетических тестов не регламентировано, в некоторых методических пособиях для фармацевтических компаний и инструкциях по медицинскому применению лекарственных средств содержится информация о возможности применения генетического тестирования, но также в виде рекомендаций. В 2011 г. Сычевым Д. А. опубликованы рекомендации по возможному применению фармакогенетического тестирования в отечественной клинической практике [89], однако в нем отсутствуют рекомендации, касающиеся применения фармакогенетических тестов при лечении БА. В 2016 г. в России организовано «Общество фармакологии, фармакокинетики и персонализированной терапии» (ОФФПТ), основными целями работы которого является разработка и изучение новых подходов к персонализации применения лекарственных средств, участие в организации и проведении клинических исследований препаратов с позиции персонализированной медицины (<http://xn--80aalkavmenpjw0bt.xn--plai/index.php>).

Заключение

В последнее десятилетие фармакогенетические исследования БА претерпели значительные изменения вследствие активного применения полногеномных, эпигеномных и других современных технологий для поиска новых маркеров ответа на лекарственные препараты и определения новых мишеней для разработки инновационных лекарственных средств. Проведенные на сегодняшний день фармакогенетические исследования БА выявили множество полиморфных вариантов генов, которые оказывают умеренное влияние на эффективность противоастматической терапии, однако полученные в различных исследованиях данные зачастую противоречат друг другу и не объясняют наблюдаемой вариабельности терапевтического ответа больных БА на лекарственные препараты. Большинство выполненных иссле-

дований проведено на небольших по объему выборках пациентов, в связи с чем требуется проведение более масштабных исследований, в том числе метаанализов GWAS, для выявления новых маркеров и определения их функциональной роли в ответе на лекарственные препараты. Генетические маркеры эффективности терапии БА могут также быть выявлены при исследовании путём NGS-секвенирования редких полиморфных вариантов, которые не входят в платформы для генотипирования при GWAS. Поскольку индивидуальный эффект одного или нескольких полиморфных локусов на терапевтический ответ на лекарственные средства весьма ограничен, для повышения диагностической значимости тестирования следует проводить полигенный анализ с обязательной оценкой межгенных взаимодействий. Кроме этого, необходимо учитывать влияние эпигенетических факторов (метилование ДНК, модификация гистонов, микроРНК), ген-средовых взаимодействий, включая взаимодействия лекарственных препаратов, на эффективность терапии.

Таким образом, в настоящее время актуальным является углубление и расширение проводимых фармакогенетических исследований на различных выборках пациентов с БА с учетом фенотипов и эндотипов заболевания, с четкими критериями оценки эффективности терапевтического ответа на препарат. Учитывая наличие выраженных межпопуляционных различий частот полиморфных вариантов генов, участвующих в метаболизме лекарственных препаратов, целесообразным является проведение фармакогенетических исследований на выборках различной этнической принадлежности. Помимо этого, для раскрытия всего комплекса молекулярных механизмов, определяющих ответную реакцию организма на действие лекарственных средств, целесообразно интегрировать результаты геномных и эпигеномных исследований с анализом транскриптома, протеома и метаболома. На следующем этапе исследований эффективности терапии БА необходимо переходить к клиническим испытаниям фармакогенетических тестов и далее к разработке клинических рекомендаций по применению тестирования для персонализации выбора терапии БА с учетом индивидуальных особенностей пациентов.

Список литературы

1. GINA, report, Global strategy for asthma management and prevention. 2018. P. 1-155.
2. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». Москва: Оригинал-макет. 2017; 160 с.
3. Liang L., Willis-Owen S.A-G., Laprise C. et al. An epigenome-wide association study of total serum immunoglobulin E concentration. *Nature* 2015; 520(7549): 670-674. doi:10.1038/nature14125.

4. Menzella F., Lusuardi M., Galeone C.S. et al. Mepolizumab for severe refractory eosinophilic asthma: evidence to date and clinical potential. *Ther Adv Chronic Dis* 2016; 7(6): 260-277.
5. Шиловский И.П., Ерошкина Д.В., Бабахин А.А., Хаитов М.Р. Антицитокиновая терапия бронхиальной астмы. *Молекулярная Биология* 2017; 51(1): 3-17. doi.org/10.7868/S0026898416060197.
6. Farzan N., Vijverberg S.J., Arets H.G. et al. Pharmacogenomics of inhaled corticosteroids and leukotriene modifiers: a systematic review. *Clin Exp Allergy* 2017; 47(2): 271-293. doi: 10.1111/cea.12844.
7. Panek M., Pietras T., Fabijan A. Effect of glucocorticoid receptor gene polymorphisms on asthma phenotypes. *Exp Ther Med* 2013; 5(2): 572-580. doi: 10.3892/etm.2012.809.
8. Bray P., Cotton R. Variations of the human glucocorticoid receptor gene (*NR3C1*): pathologic and in vitro mutation and polymorphisms. *Hum Mutat* 2003; (21): 557-568. doi: 10.1002/humu.10213.
9. Kmyta V., Prystupa L. Influence of Bcl-1 gene polymorphism of glucocorticoid receptor on phenotypic expressions of bronchial asthma. *Clin Transl Allergy* 2015; 5(2): 10. doi: 10.1186/2045-7022-5-S2-P10.
10. Pietras T., Panek M., Tworek D. et al. 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): 3953-3958. doi: 10.1007/s11033-010-0512-5.
11. Жданова М.В., Богданова М.А., Войтович А.Н. и др. Особенности течения бронхиальной астмы у детей с различными генотипами BCL1-полиморфизма гена глюкокортикоидного рецептора. *Педиатрия* 2007; 86(4): 19-24.
12. Keskin O., Uluca U., Birben E. et al. Genetic associations of the response to inhaled corticosteroids in children during an asthma exacerbation. *Pediatr Allergy Immunol* 2016; 27(5): 507-13. doi: 10.1111/pai.12566.
13. Федорова Ю.Ю., Карунас А.С., Мурзина Р.Р. и др. Исследование роли полиморфных вариантов генов, ответственных за метаболизм глюкокортикоидов, в развитии бронхиальной астмы. *Медицинская генетика* 2016; 15(1): 27-37.
14. Panek M., Pietras T., Szemraj J. et al. Association analysis of the glucocorticoid receptor gene (*NR3C1*) haplotypes (ER22/23EK, N363S, BclI) with mood and anxiety disorders in patients with asthma. *Exp Ther Med* 2014; (8): 662-670. doi: 10.3892/etm.2014.1734.
15. Трофимов В.И., Миронова Ж.А., Дубина М.В. Генетический профиль терапевтически резистентной бронхиальной астмы. *Медицинский академический журнал* 2013; 13(2): 44-50.
16. Szczepankiewicz A., Breborowicz A., Sobkowiak P. et al. No association of glucocorticoid receptor polymorphisms with asthma and response to glucocorticoids. *Adv Med Sci* 2008; 53(2): 245-250. doi: 10.2478/v10039-008-0042-8.
17. Tantisira K.G., Lake S., Silverman E.S. et al. Corticosteroid pharmacogenetics: association of sequence variants in *CRHR1* with improved lung function in asthmatics treated with inhaled corticosteroids. *Hum Mol Genet* 2004; 13 (13): 1353-9. doi: 10.1093/hmg/ddh149.
18. Rogers A.J., Tantisira K.G., Fuhlbrigge A.L. et al. Predictors of poor response during asthma therapy differ with definition of outcome. *Pharmacogenomics* 2009; 10(8): 1231-42. doi: 10.2217/pgs.09.86. doi: 10.2217/pgs.09.86.
19. Awasthi S., Gupta S., Agarwal S., Sharma N. *CRHR1* gene SNPs and response to systemic corticosteroids in Indian asthmatic children during acute exacerbation. *Indian J Pediatr* 2015; 82(9): 781-786. doi: 10.1007/s12098-015-1702-x.
20. Mougey E.B., Chen C., Tantisira K.G. et al. Pharmacogenetics of asthma controller treatment. *Pharmacogenomics J* 2013; 13(3): 242-250. doi: 10.1038/tpj.2012.5.
21. Finotto S., Neurath M.F., Glickman J.N. et al. Development of spontaneous airway changes consistent with human asthma in mice lacking T-bet. *Science* 2002; (295): 336-338. doi: 10.1126/science.1065544.
22. Tantisira K.G., Hwang E.S., Raby B.A. et al. TBX21: a functional variant predicts improvement in asthma with the use of inhaled corticosteroids. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101(52): 18099-104. doi: 10.1073/pnas.0408532102.
23. Ye Y.M., Lee H.Y., Kim S.H. et al. Pharmacogenetic study of the effects of *NK2R* G231E G>A and *TBX21* H33Q C>G polymorphisms on asthma control with inhaled corticosteroid treatment. *J Clin Pharm Ther* 2009; 34(6): 693-701. doi: 10.1111/j.1365-2710.2009.01054.x.
24. Lopert A., Rijavec M., Zavbi M. et al. Asthma treatment outcome in adults is associated with rs9910408 in *TBX21* gene. *Sci Rep* 2013; (3): 2915. doi: 10.1038/srep02915.
25. Banic I., Rijavec M., Plavec D., Korosec P.A. Polymorphism in the *TBX21* gene is associated with inadequate response to common asthma treatment in children. EAACI Congress, 2015. Available at: <https://bib.irb.hr/prikazi-rad?rad=772391> (accessed 17.04.2019).
26. Farrell R.O., Kelleher D. Glucocorticoid resistance in inflammatory bowel disease. *Journal of Endocrinology* 2003; (178): 339-346.
27. Миронова Ж.А., Трофимов В.И., Дубина М.В. Фармакогенетические аспекты терапевтически резистентной бронхиальной астмы. *Пульмонология* 2013; (6): 5-10. doi.org/10.18093/0869-0189-2013-0-6-691-703.
28. Воропаев Е.В., Рузанов Д.Ю., Осипкина О.В. и др. Ассоциация полиморфизма генов *MDR1*, *ADRB2* и *IL-13* с развитием резистентной бронхиальной астмы. *Проблемы здоровья и экологии* 2018; 1(55): 50-56.
29. Duksal F., Kurtulgan H.K., Cevit O. Relationship between childhood asthma and C3435T multidrug resistance 1 gene // *J Clin Anal Med* 2015; (6): 756-60. doi: 10.4328/JCAM.3536.
30. Tantisira K.G., Lasky-Su J., Harada M. et al. Genome wide association between *GLCC11* and response to glucocorticoid therapy in asthma. *N Engl J Med* 2011; 365(13): 1173-1183. doi: 10.1056/NEJMoa0911353.
31. Izuhara Y., Matsumoto H., Kanemitsu Y. et al. *GLCC11* variant accelerates pulmonary function decline in patients with asthma receiving inhaled corticosteroids. *Allergy* 2014; 69(5): 668-673. doi: 10.1111/all.12400.
32. Hu C., Xun Q., Li X. et al. *GLCC11* variation is associated with asthma susceptibility and inhaled corticosteroid response in a Chinese han population. *Arch Med Res* 2016; 47(2): 118-25. doi: 10.1016/j.arcmed.2016.04.005.
33. Xu Y., Wu H., Wu X. et al. *GLCC11* rs37973: A potential genetic predictor of therapeutic response to inhaled corticosteroids in Chinese asthma patients. *Medicine* (Baltimore) 2017; 96(52): e9442. doi: 10.1097/MD.00000000000009442.
34. Tantisira K.G., Damask A., Szeffler S.J. et al. Genome-wide association identifies the *T* gene as a novel asthma pharmacogenetic locus. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185(12): 1286-91. doi: 10.1164/rccm.201111-2061OC.
35. Park J.C., Chae Y.K., Son C. et al. Epigenetic silencing of human *T* (brachyury homologue) gene in non-small-cell lung cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 365(2): 221-226. doi: 10.1016/j.bbrc.2007.10.144.
36. Park H.W., Dahlin A., Tse S. et al. Genetic predictors associated with improvement of asthma symptoms in response to inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133(3): 664-669 doi: 10.1016/j.jaci.2013.12.1042.
37. Wu A.C., Himes B.E., Lasky-Su J. et al. Inhaled corticosteroid treatment modulates *ZNF432* gene variant's effect on bronchodilator response in asthmatics. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2013; 133(3): 723-728. doi: 10.1016/j.jaci.2013.09.037.

38. Wang Y., Tong C., Wang Z. et al. Pharmacodynamic genome-wide association study identifies new responsive loci for glucocorticoid intervention in asthma. *Pharmacogenomics J* 2015; 15(5): 422-429. doi: 10.1038/tpj.2014.83.
39. Martinez F.D. et al. Association between genetic polymorphisms of the beta-2 adrenoceptor and response to albuterol in children with and without a history of wheezing. *J Clin Invest* 1997; 100(12): 3184-3188. doi.org/10.1172/JCI119874.
40. Israel E. The effect of polymorphisms of the beta-2 adrenergic receptor on the response to regular use of albuterol in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; (162): 75-80. doi :10.1164/ajrcm.162.1.9907092.
41. Wechsler M.E., Lehman E., Lazarus S.C. Beta-2 adrenergic receptor polymorphisms and response to salmeterol. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173(5): 519-526. doi.org/10.1164/rccm.200509-1519OC.
42. Summerhill E., Stephanie A.L., Gidley H. Beta-2 adrenergic receptor Arg16/Arg16 genotype is associated with reduced lung function, but not with asthma, in the Hutterites. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; (162): 599-602. doi: 10.1164/ajrcm.162.2.9910108.
43. Taylor D.R. Asthma exacerbations during long term beta agonist use: influence of beta-2 adrenoceptor polymorphism. *Thorax* 2000; (55): 762-767. doi:10.1136/thorax.55.9.762.
44. Basu K., Palmer C.N., Tavendale R. et al. Adrenergic beta-2 receptor genotype predisposes to exacerbations in steroid-treated asthmatic patients taking frequent albuterol or salmeterol. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124(6): 1188-1194. doi:10.1136/thx.2006.059386.
45. Slankard M., Michelis M.A., Mansukhani M et al. Impact of the Arg 16 allele of the *B2AR* gene on the effect of withdrawal of LABA in patients with moderate to severe asthma. *Journal Asthma* 2016; 53(8): 783-789. doi.org/10.3109/02770903.2016.1161049.
46. 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.
47. Брянцева О.Н., Тихомиров Е.Е., Жукова Н.В. и др. Полиморфизм гена β 2-адренергического рецептора и эффективность бронхолитической терапии у детей с бронхиальной астмой. *Педиатрическая фармакология* 2007; 4(3): 35-39.
48. Limsuwan T., Thakkinstian A., Verasertniyom O. et al. Possible protective effects of the Glu27 allele of beta-2 adrenergic receptor polymorphism in Thai asthmatic patients. *Asian Pac. Journal Allergy Immunol* 2010; (28): 107-114. doi: 10.1371/journal.pone.0101861.
49. Wang X., Li Q., Liu R. et al. *ADRB2* Arg16Gly polymorphism and pulmonary function response of inhaled corticosteroids plus long-acting beta agonists for asthma treatment: a systematic review and meta-analysis. *Can Respir J* 2018; (21): 5712805. doi: 10.1155/2018/5712805.
50. Torjussen T.M. Childhood lung function and the association with β 2-adrenergic receptor haplotypes. *Acta Paediatr* 2013; (102): 727-731. doi.org/10.1111/apa.12221.
51. Ortega V.E., Hawkins G.A., Moore W.C. et al. Effect of rare genetic variants in the β 2 adrenergic receptor gene on the risk for exacerbations and symptom control during long-acting beta agonist treatment in a multi-ethnic asthma population. *Lancet Respir Med* 2014; 2(3): 204-213. doi: 10.1016/S2213-2600(13)70289-3.
52. Poon AH, Tantisira KG, Litonjua AA et al. Association of corticotropin-releasing hormone receptor-2 genetic variants with acute bronchodilator response in asthma. *Pharmacogenet Genomics* 2008; 18(5): 373-382.
53. Sy H.Y., Ko F.W., Chu H.Y. et al. Asthma and bronchodilator responsiveness are associated with polymorphic markers of *ARG1*, *CRHR2* and chromosome 17q21. *Pharmacogenet Genomics* 2012; 22(7): 517-524.
54. Kim S.H., Ye Y.M., Lee H.Y. et al. Combined pharmacogenetic effect of *ADCY9* and *ADRB2* gene polymorphisms on the bronchodilator response to inhaled combination therapy. *J Clin Pharm Ther* 2011; 36(3): 399-405. doi: 10.1111/j.1365-2710.2010.01196.x.
55. Litonjua A.A., Lasky-Su J., Schneider K. et al. *ARG1* is a novel bronchodilator response gene: screening and replication in four asthma cohorts. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178(7): 688-694. doi: 10.1164/rccm.200709-1363OC.
56. Vonk J.M., Postma D.S., Maarsingh H. et al. Arginase 1 and arginase 2 variations associate with asthma, asthma severity and beta2 agonist and steroid response. *Pharmacogenet Genomics* 2010; 20(3): 179-86. doi: 10.1097/FPC.0b013e328336c7fd.
57. Duan Q.L., Gaume B.R., Hawkins G.A. et al. Regulatory haplotypes in *ARG1* are associated with altered bronchodilator response. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183(4): 449-454. doi: 10.1164/rccm.201005-0758OC.
58. Himes B.E., Jiang X., Hu R. et al. Genome-wide association analysis in asthma subjects identifies *SPATS2L* as a novel bronchodilator response gene. *PLoS Genet* 2012; 8(7): 1-10. doi: 10.1371/journal.pgen.1002824.
59. Duan Q.L., Du R., Lasky-Su J. et al. A polymorphism in the thyroid hormone receptor gene is associated with bronchodilator response in asthmatics. *Pharmacogenomics J* 2013; 13(2): 130-136. doi: 10.1038/tpj.2011.56.
60. Drake K.A., Torgerson D.G., Christopher R.G. et al. A genome-wide association study of bronchodilator response in Latinos implicates rare variants. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133(2): 370-378. doi: 10.1016/j.jaci.2013.06.043.
61. Israel E., Lasky-Su J., Markezich A. et al. Genome-wide association study of short-acting β 2-agonists. A novel genome-wide significant locus on chromosome 2 near *ASB3*. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191(5): 530-537. doi: 10.1164/rccm.201408-1426OC.
62. Mak A.C.Y., White M.J., Eckalbar W.L. et al. Whole-Genome sequencing of pharmacogenetic drug response in racially diverse children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197(12): 1552-1564. doi: 10.1164/rccm.201712-2529OC.
63. Klotsman M., York T.P., Pillai S.G. et al. Pharmacogenetics of the 5-lipoxygenase biosynthetic pathway and variable clinical response to montelukast. *Pharmacogenet Genomics* 2007; 17(3): 189-196. doi: 10.1097/FPC.0b013e3280120043.
64. Telleria J.J., Blanco-Quiros A., Varillas D. et al. *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.
65. Tantisira K.G., Lima J., Sylvia J. et al. 5-lipoxygenase Pharmacogenetics in asthma: overlap with CystLTR1 loci. *Pharmacogenet Genomics* 2009; 19(3): 244-247. doi: 10.1097/FPC.0b013e328326e0b1.
66. Lima J.J., Zhang S., Grant A. et al. 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.
67. Tcheurekdjian H., Via M., De Giacomo A. et al. *ALOX5AP* and *LTA4H* polymorphisms modify augmentation of bronchodilator responsiveness by leukotriene modifiers in Latinos. *J Allergy Clin. Immunol* 2010; 126(4): 853-8. doi: 10.1016/j.jaci.2010.06.048.
68. Kotani H., Kishi R., Mouri A. et al. Influence of leukotriene pathway polymorphisms on clinical responses to montelukast in Japanese patients with asthma. *J Clin Pharm Ther* 2012; 37(1): 112-116. doi: 10.1111/j.1365-2710.2011.01248.x.
69. Almomani B., Hawwa A.F., Millership J.S. et al. Can certain genotypes predispose to poor asthma control in children? A pharmacogenetic study of 9 candidate genes in children with difficult asthma. *PLoS One* 2013; 8(4): e6059. doi: 10.1371/journal.pone.0060592.
70. Куликов Е.С., Огородова Л.М., Фрейдин М.Б. и др. Генетические паттерны тяжелой терапевтически резистентной бронхиальной астмы по данным транскриптомного исследования: анализ генов онтологий и kegg-путей. *Вестник Балтийского федерального университета им. И. Канта* 2014; (1): 121-131.

71. Kang M.J., Kwon J.W., Kim B.J. et al. Polymorphisms of the *PTG-DR* and *LTC4S* influence responsiveness to leukotriene receptor antagonists in Korean children with asthma. *J Hum Genet* 2011; 56(4): 284-9. doi: 10.1038/jhg.2011.3
72. Dahlin A., Litonjua A., Lima J.J., et al. Genome-wide association study identifies novel pharmacogenomic loci for therapeutic response to Montelukast in asthma. *PLoS One* 2015; 10(6): e0129385. doi: 10.1371/journal.pone.0129385.
73. Dahlin A., Litonjua A., Irvin C.G. et al. Genome-wide association study of leukotriene modifier response in asthma. *Pharmacogenomics J* 2016; 16(2): 151-157. doi: 10.1038/tpj.2015.34.
74. Stefanowicz D., Hackett T.L., Garmaroudi F.S. DNA methylation profiles of airway epithelial cells and PBMCs from healthy, atopic and asthmatic children. *PLoS One* 2012; 7(9): e44213. doi.org/10.1371/journal.pone.0044213.
75. Sominen H.K., Zhang X., Biagini Myers J.M. et al. *TET1* methylation is associated with childhood asthma and traffic-related air pollution. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137(3): 797-805. doi: 10.1016/j.jaci.2015.10.021.
76. Hong X., Ladd-Acosta C., Hao K. et al. Epigenome-wide association study links site-specific DNA methylation changes with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138(3): 908-911.e9. doi: 10.1016/j.jaci.2016.01.056.
77. Xiao C., Biagini Myers J.M., Ji H. et al. Vanin-1 expression and methylation discriminate pediatric asthma corticosteroid treatment response. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136(4): 923-931. doi: 10.1016/j.jaci.2015.01.045.
78. Kaskow B.J., Proffitt J.M., Blangero J. et al. Diverse biological activities of the vascular non-inflammatory molecules – the Vanin pantheinases. *Biochem Biophys Res Commun* 2012; 417(2): 653-658. doi: 10.1038/ejhg.2013.208.
79. Zhang X., Biagini Myers J.M., Yadagiri V.K. Nasal DNA methylation differentiates corticosteroid treatment response in pediatric asthma: A pilot study. *PLoS One* 2017; 12(10): e0186150. doi: 10.1371/journal.pone.0186150.
80. Simpson L.J., Patel S., Bhakta N.R. et al. A microRNA upregulated in asthma airway T cells promotes TH2 cytokine production. *Nat Immunol* 2014; 15(12): 1162-70. doi: 10.1038/ni.3026.
81. Perry M.M., Baker J.E., Gibeon D.S. et al. Airway smooth muscle hyperproliferation is regulated by microRNA-221 in severe asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2014; 50(1): 7-17. doi: 10.1165/rcmb.2013-0067OC.
82. Lambert K.A., Roff A.N., Panganiban R.P. et al. MicroRNA-146a is induced by inflammatory stimuli in airway epithelial cells and augments the anti-inflammatory effects of glucocorticoids. *PLoS One* 2018; 13(10): e0205434. doi: 10.1371/journal.pone.0205434.
83. Сундукова М.С., Шиловский И.П., Гайсина А.Р., Хайтов М.Р. Синтетические мРНК против генов *IL-4* и *IL-13* эффективно подавляют гиперреактивность бронхов и аллергическое воспаление в легких на мышиной модели бронхиальной астмы. Иммунология сегодня: традиции и инновации: сборник научных трудов. Москва, 2016. С.15-16.
84. Hew M., Bhavsar P., Torrego A. et al. Relative corticosteroid insensitivity of peripheral blood mononuclear cells in Severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174(2): 134-141. doi: 10.1164/rccm.200512-1930OC.
85. Li L.B., Leung D.Y., Martin R.J. et al. Inhibition of histone deacetylase 2 expression by elevated glucocorticoid receptor β in Steroid-resistant asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182(7): 877-883. doi: 10.1164/rccm.201001-0015OC.
86. Миронова Ж.А., Всеволодская Е.И., Трофимов В.И. и др. Фармакогенетические и эпигенетические особенности синдрома перекреста бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология* 2017; 27(1): 7-11. doi: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-7-11.
87. Казаков Р.Е., Бердникова Н.Г., Сычёв Д.А. Фармакогенетика и клинические исследования: точки соприкосновения. *Фармакогенетика и фармакогеномика* 2016; 18(1): 18-23.
88. Сычёв Д.А. Рекомендации по применению фармакогенетического тестирования в клинической практике. *Качественная клиническая практика* 2011; (1): 3-10.

References

1. GINA, report, Global strategy for asthma management and prevention. 2018. P. 1-155.
2. Natsional'naya programma «Bronkhial'naya astma u detey. Strategiya lecheniya i profilaktika» [National program "Bronchial asthma in children. Treatment strategy and prevention]. Moscow: Original-maket. 2017. P. 1-160. (In Russ.)
3. Liang L., Willis-Owen S.A.-G., Laprise C. et al. An epigenome-wide association study of total serum immunoglobulin E concentration. *Nature* 2015; 520(7549): 670-674. doi:10.1038/nature14125.
4. Menzella F., Lusuardi M., Galeone C.S. et al. Mepolizumab for severe refractory eosinophilic asthma: evidence to date and clinical potential. *Ther Adv Chronic Dis* 2016; 7(6): 260-277.
5. Shilovskiy I.P., Eroshkina D.V., Babakhin A.A., Khaitov M.R. Antitsitokinovaya terapiya bronkhial'noy astmy [Anticytokine therapy of allergic asthma]. *Molekulyarnaya biologiya* [Molecular biology] 2017; 51(1): 3-17. doi.org/10.7868/S0026898416060197. (In Russ.)
6. Farzan N., Vijverberg S.J., Arets H.G. et al. Pharmacogenomics of inhaled corticosteroids and leukotriene modifiers: a systematic review. *Clin Exp Allergy* 2017; 47(2): 271-293. doi: 10.1111/cea.12844.
7. Panek M., Pietras T., Fabijan A. Effect of glucocorticoid receptor gene polymorphisms on asthma phenotypes. *Exp Ther Med* 2013; 5(2): 572-580. doi: 10.3892/etm.2012.809.
8. Bray P., Cotton R. Variations of the human glucocorticoid receptor gene (*NR3C1*): pathologist and in vitro mutation and polymorphisms. *Hum Mutat* 2003; (21): 557-568. doi: 10.1002/humu.10213.
9. Kmyta V., Prystupa L. Influence of Bcl-1 gene polymorphism of glucocorticoid receptor on phenotypic expressions of bronchial asthma. *Clin Transl Allergy* 2015; 5(2): 10. doi: 10.1186/2045-7022-5-S2-P10.
10. Pietras T., Panek M., Tworek D. et al. 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): 3953-3958. doi: 10.1007/s11033-010-0512-5.
11. Zhdanova M.V., Bogdanova M.A., Voytovich A.N. et al. Osobenosti techeniya bronkhial'noy astmy u detey s razlichnymi genotipami BCL1-polimorfizma gena glyukokortikoidnogo retseptora [Peculiarities of bronchial asthma clinical presentations in children with different genotype of BCL1 glucocorticoid receptor gene]. *Pediatrics* [Pediatrics] 2007; 86(4): 19-24. (In Russ.)
12. Keskin O., Uluca U., Birben E. et al. Genetic associations of the response to inhaled corticosteroids in children during an asthma exacerbation. *Pediatr Allergy Immunol* 2016; 27(5): 507-13. doi: 10.1111/pai.12566.
13. Fedorova Y.Y., Karunas A.S., Murzina R.R. et al. Issledovanie roli polimorfnykh variantov genov, otvetstvennykh za metabolizm glyukokortikosteroidov, v razvitiy bronkhial'noy astmy [Role of polymorphisms of genes involved in glucocorticoid metabolism in the risk of bronchial asthma]. *Meditinskaya genetika* [Medical Genetics] 2016; 15(1): 27-37. (In Russ.)
14. Panek M., Pietras T., Szemraj J. et al. Association analysis of the glucocorticoid receptor gene (*NR3C1*) haplotypes (ER22/23EK, N363S, BclI) with mood and anxiety disorders in patients with asthma. *Exp Ther Med* 2014; (8): 662-670. doi: 10.3892/etm.2014.1734.
15. Trofimov V.I., Mironova Zh. A., Dubina M.V. et al. Geneticheskiy profil' terapevticheski rezistentnoy bronkhial'noy astmy [Genetic

- ic profile of therapy-resistant asthma]. *Meditsinskiy akademicheskij zhurnal [Medical Academic Journal]* 2013; 13(2): 44-50. (In Russ.)
16. Szczepankiewicz A., Breborowicz A., Sobkowiak P. et al. No association of glucocorticoid receptor polymorphisms with asthma and response to glucocorticoids. *Adv Med Sci* 2008; 53(2): 245-250. doi: 10.2478/v10039-008-0042-8.
 17. Tantisira K.G., Lake S., Silverman E.S. et al. Corticosteroid pharmacogenetics: association of sequence variants in *CRHR1* with improved lung function in asthmatics treated with inhaled corticosteroids. *Hum Mol Genet* 2004; 13 (13): 1353-9. doi: 10.1093/hmg/ddh149.
 18. Rogers A.J., Tantisira K.G., Fuhlbrigge A.L. et al. Predictors of poor response during asthma therapy differ with definition of outcome. *Pharmacogenomics* 2009; 10(8): 1231-42. doi: 10.2217/pgs.09.86. doi: 10.2217/pgs.09.86.
 19. Awasthi S., Gupta S., Agarwal S., Sharma N. *CRHR1* gene SNPs and response to systemic corticosteroids in Indian asthmatic children during acute exacerbation. *Indian J Pediatr* 2015; 82(9): 781-786. doi: 10.1007/s12098-015-1702-x.
 20. Mougey E.B., Chen C., Tantisira K.G. et al. Pharmacogenetics of asthma controller treatment. *Pharmacogenomics J* 2013; 13(3): 242-250. doi: 10.1038/tpj.2012.5.
 21. Finotto S., Neurath M.F., Glickman J.N. et al. Development of spontaneous airway changes consistent with human asthma in mice lacking T-bet. *Science* 2002; (295): 336-338. doi: 10.1126/science.1065544
 22. Tantisira K.G., Hwang E.S., Raby B.A. et al. *TBX21*: a functional variant predicts improvement in asthma with the use of inhaled corticosteroids. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101(52): 18099-104. doi: 10.1073/pnas.0408532102.
 23. Ye Y.M., Lee H.Y., Kim S.H. et al. Pharmacogenetic study of the effects of *NK2R* G231E G>A and *TBX21* H33Q C>G polymorphisms on asthma control with inhaled corticosteroid treatment. *J Clin Pharm Ther* 2009; 34(6): 693-701. doi: 10.1111/j.1365-2710.2009.01054.x.
 24. Lopert A., Rijavec M., Zavbi M. et al. Asthma treatment outcome in adults is associated with rs9910408 in *TBX21* gene. *Sci Rep* 2013; (3): 2915. doi: 10.1038/srep02915.
 25. Banic I., Rijavec M., Plavec D., Korosec P.A. Polymorphism in the *TBX21* gene is associated with inadequate response to common asthma treatment in children. EAACI Congress, 2015. Available at: <https://bib.irb.hr/prikazi-rad?rad=772391> (accessed 17.04.2019).
 26. Farrell R.O., Kelleher D. Glucocorticoid resistance in inflammatory bowel disease. *Journal of Endocrinology* 2003; (178): 339-346.
 27. Mironova Z.A., Trofimov V.I., Dubina M.V. Farmakogeneticheskie aspekty terapevtsicheskij rezistentnoj bronhial'noj astmy [Pharmacogenetic aspects of resistant bronchial asthma]. *Pul'monologija [Russian Pulmonology]* 2013; (6): 5-10. doi.org/10.18093/0869-0189-2013-0-6-691-703. (In Russ.)
 28. Voropaev E.V., Ruzanov D.Yu., Osipkina O.V. et al. Asociacija polimorfizma genov *MDR1*, *ADRB2* i *IL-13* s razvitiem rezistentnoj bronhial'noj astmy [Association of polymorphism of *MDR1*, *ADRB2* and *IL-13* genes with development of therapy-resistant bronchial asthma]. *Problemy zdorov'ja i jekologii [Health and ecology problems]* 2018; 1(55): 50-56. (In Russ.)
 29. Duskal F., Kurtulgan H.K., Cevit O. Relationship between childhood asthma and C3435T multidrug resistance 1 gene // *J Clin Anal Med* 2015; (6): 756-60. doi: 10.4328/JCAM.3536.
 30. Tantisira K.G., Lasky-Su J., Harada M. et al. Genome wide association between *GLCCI1* and response to glucocorticoid therapy in asthma. *N Engl J Med* 2011; 365(13): 1173-1183. doi: 10.1056/NEJ-Moa0911353.
 31. Izuhara Y., Matsumoto H., Kanemitsu Y. et al. *GLCCI1* variant accelerates pulmonary function decline in patients with asthma receiving inhaled corticosteroids. *Allergy* 2014; 69(5): 668-673. doi: 10.1111/all.12400.
 32. Hu C., Xun Q., Li X. et al. *GLCCI1* variation is associated with asthma susceptibility and inhaled corticosteroid response in a Chinese han population. *Arch Med Res* 2016; 47(2): 118-25. doi: 10.1016/j.arcmed.2016.04.005.
 33. Xu Y., Wu H., Wu X. et al. *GLCCI1* rs37973: A potential genetic predictor of therapeutic response to inhaled corticosteroids in Chinese asthma patients. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96(52): e9442. doi: 10.1097/MD.0000000000009442.
 34. Tantisira K.G., Damask A., Szefer S.J. et al. Genome-wide association identifies the *T* gene as a novel asthma pharmacogenetic locus. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185(12): 1286-91. doi: 10.1164/rccm.201111-2061OC.
 35. Park J.C., Chae Y.K., Son C. et al. Epigenetic silencing of human *T* (brachyury homologue) gene in non-small-cell lung cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 365(2): 221-226. doi: 10.1016/j.bbrc.2007.10.144.
 36. Park H.W., Dahlin A., Tse S. et al. Genetic predictors associated with improvement of asthma symptoms in response to inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133(3): 664-669 doi: 10.1016/j.jaci.2013.12.1042.
 37. Wu A.C., Himes B.E., Lasky-Su J. et al. Inhaled corticosteroid treatment modulates *ZNF432* gene variant's effect on bronchodilator response in asthmatics. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2013; 133(3): 723-728. doi: 10.1016/j.jaci.2013.09.037.
 38. Wang Y., Tong C., Wang Z. et al. Pharmacodynamic genome-wide association study identifies new responsive loci for glucocorticoid intervention in asthma. *Pharmacogenomics J* 2015; 15(5):422-429. doi: 10.1038/tpj.2014.83.
 39. Martinez F.D. et al. Association between genetic polymorphisms of the beta-2 adrenoceptor and response to albuterol in children with and without a history of wheezing. *J Clin Invest* 1997; 100(12):3184-3188. doi.org/10.1172/JCI119874.
 40. Israel E. The effect of polymorphisms of the beta-2 adrenergic receptor on the response to regular use of albuterol in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; (162): 75-80. doi :10.1164/ajrcrm.162.1.9907092.
 41. Wechsler M.E., Lehman E., Lazarus S.C. Beta-2 adrenergic receptor polymorphisms and response to salmeterol. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173(5): 519-526. doi.org/10.1164/rccm.200509-1519OC.
 42. Summerhill E., Stephanie A.L., Gidley H. Beta-2 adrenergic receptor Arg16/Arg16 genotype is associated with reduced lung function, but not with asthma, in the Hutterites. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; (162): 599-602. doi: 10.1164/ajrcrm.162.2.9910108.
 43. Taylor D.R. Asthma exacerbations during long term beta agonist use: influence of beta-2 adrenoceptor polymorphism. *Thorax* 2000; (55): 762-767. doi:10.1136/thorax.55.9.762.
 44. Basu K., Palmer C.N., Tavendale R. et al. Adrenergic beta-2 receptor genotype predisposes to exacerbations in steroid-treated asthmatic patients taking frequent albuterol or salmeterol. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124(6): 1188-1194. doi:10.1136/thx.2006.059386.
 45. Slankard M., Michelis M.A., Mansukhani M et al. Impact of the Arg 16 allele of the B2AR gene on the effect of withdrawal of LABA in patients with moderate to severe asthma. *Journal Asthma* 2016; 53(8): 783-789. doi.org/10.3109/02770903.2016.1161049.
 46. 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.
 47. Briantseva O.N., Tikhomirov Ye.Ye., Zhurkova N.V. et al. Polimorfizm gena β 2-adrenergicheskogo receptora i jeffektivnost' bronholiticheskoy terapii u detej s bronhial'noj astmoj [Polymorphism of the gene of beta-2 adrenergic receptor and efficiency of the broncholytic therapy among children with bronchial asthma]. *Pediatricheskaja farmakologija [Pediatric pharmacology]* 2007; 4(3): 35-39.

48. Limsuwan T., Thakkestian A., Verasertniyom O. et al. Possible protective effects of the Glu27 allele of beta-2 adrenergic receptor polymorphism in Thai asthmatic patients. *Asian Pac. Journal Allergy Immunol* 2010; (28): 107-114. doi:10.1371/journal.pone.0101861.
49. Wang X., Li Q., Liu R. et al. *ADRB2* Arg16Gly polymorphism and pulmonary function response of inhaled corticosteroids plus long-acting beta agonists for asthma treatment: a systematic review and meta-analysis. *Can Respir J* 2018; (21): 5712805. doi: 10.1155/2018/5712805.
50. Torjussen T.M. Childhood lung function and the association with β 2-adrenergic receptor haplotypes. *Acta Paediatr* 2013; (102): 727-731. doi.org/10.1111/apa.12221.
51. Ortega V.E., Hawkins G.A., Moore W.C. et al. Effect of rare genetic variants in the β 2 adrenergic receptor gene on the risk for exacerbations and symptom control during long-acting beta agonist treatment in a multi-ethnic asthma population. *Lancet Respir Med* 2014; 2(3): 204-213. doi: 10.1016/S2213-2600(13)70289-3.
52. Poon AH, Tantisira KG, Litonjua AA et al. Association of corticotropin-releasing hormone receptor-2 genetic variants with acute bronchodilator response in asthma. *Pharmacogenet Genomics* 2008; 18(5): 373-382.
53. Sy H.Y., Ko F.W., Chu H.Y. et al. Asthma and bronchodilator responsiveness are associated with polymorphic markers of *ARG1*, *CRHR2* and chromosome 17q21. *Pharmacogenet Genomics* 2012; 22(7): 517-524.
54. Kim S.H., Ye Y.M., Lee H.Y. et al. Combined pharmacogenetic effect of *ADCY9* and *ADRB2* gene polymorphisms on the bronchodilator response to inhaled combination therapy. *J Clin Pharm Ther* 2011; 36(3): 399-405. doi: 10.1111/j.1365-2710.2010.01196.x.
55. Litonjua A.A., Lasky-Su J., Schneider K. et al. *ARG1* is a novel bronchodilator response gene: screening and replication in four asthma cohorts. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178(7): 688-694. doi: 10.1164/rccm.200709-1363OC.
56. Vonk J.M., Postma D.S., Maarsingh H. et al. Arginase 1 and arginase 2 variations associate with asthma, asthma severity and beta2 agonist and steroid response. *Pharmacogenet Genomics* 2010; 20(3): 179-86. doi: 10.1097/FPC.0b013e328336c7fd.
57. Duan Q.L., Gaume B.R., Hawkins G.A. et al. Regulatory haplotypes in *ARG1* are associated with altered bronchodilator response. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183(4): 449-454. doi: 10.1164/rccm.201005-0758OC.
58. Himes B.E., Jiang X., Hu R. et al. Genome-wide association analysis in asthma subjects identifies *SPATS2L* as a novel bronchodilator response gene. *PLoS Genet* 2012; 8(7): 1-10. doi: 10.1371/journal.pgen.1002824.
59. Duan Q.L., Du R., Lasky-Su J. et al. A polymorphism in the thyroid hormone receptor gene is associated with bronchodilator response in asthmatics. *Pharmacogenomics J* 2013; 13(2): 130-136. doi: 10.1038/tj.2011.56.
60. Drake K.A., Torgerson D.G., Christopher R.G. et al. A genome-wide association study of bronchodilator response in Latinos implicates rare variants. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133(2): 370-378. doi: 10.1016/j.jaci.2013.06.043.
61. Israel E., Lasky-Su J., Markezich A. et al. Genome-wide association study of short-acting β 2-agonists. A novel genome-wide significant locus on chromosome 2 near *ASB3*. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191(5): 530-537. doi: 10.1164/rccm.201408-1426OC.
62. Mak A.C.Y., White M.J., Eckalbar W.L. et al. Whole-Genome sequencing of pharmacogenetic drug response in racially diverse children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197(12): 1552-1564. doi: 10.1164/rccm.201712-2529OC.
63. Klotzman M., York T.P., Pillai S.G. et al. Pharmacogenetics of the 5-lipoxygenase biosynthetic pathway and variable clinical response to montelukast. *Pharmacogenet Genomics* 2007; 17(3): 189-196. doi: 10.1097/FPC.0b013e3280120043.
64. Telleria J.J., Blanco-Quirós A., Varillas D. et al. *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.
65. Tantisira K.G., Lima J., Sylvia J. et al. 5-lipoxygenase Pharmacogenetics in asthma: overlap with CystLTR1 loci. *Pharmacogenet Genomics* 2009; 19(3): 244-247. doi: 10.1097/FPC.0b013e328326e0b1.
66. Lima J.J., Zhang S., Grant A. et al. 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.
67. Tchekedjian H., Via M., De Giacomo A. et al. *ALOX5AP* and *LTA4H* polymorphisms modify augmentation of bronchodilator responsiveness by leukotriene modifiers in Latinos. *J Allergy Clin. Immunol* 2010; 126(4): 853-8. doi: 10.1016/j.jaci.2010.06.048.
68. Kotani H., Kishi R., Mouri A. et al. Influence of leukotriene pathway polymorphisms on clinical responses to montelukast in Japanese patients with asthma. *J Clin Pharm Ther* 2012; 37(1): 112-116. doi: 10.1111/j.1365-2710.2011.01248.x.
69. Almomani B., Hawwa A.F., Millership J.S. et al. Can certain genotypes predispose to poor asthma control in children? A pharmacogenetic study of 9 candidate genes in children with difficult asthma. *PLoS One* 2013; 8(4): e6059. doi: 10.1371/journal.pone.0060592.
70. Kulikov E.S., Ogorodova L.M., Freydn M.B. et al. Geneticheskie patterny tyazhelyo terapevticheski rezistentnoy bronkhial'noy astmy po dannym transkriptomnogo issledovaniya: analiz gennykh ontologii i kegg-putey [The genetic patterns of severe therapeutically resistant asthma as shown by a transcriptomic study: An analysis of gene ontology and KEGG pathways]. *Vestnik Baltijskogo federal'nogo universiteta im. I. Kanta [The Vestnik of the Immanuel Kant Baltic Federal University]* 2014; (1): 121-131. (In Russ.)
71. Kang M.J., Kwon J.W., Kim B.J. et al. Polymorphisms of the *PTGDR* and *LTC4S* influence responsiveness to leukotriene receptor antagonists in Korean children with asthma // *J Hum Genet* 2011; 56(4): 284-9. doi: 10.1038/jhg.2011.3
72. Dahlin A., Litonjua A., Lima J.J., et al. Genome-wide association study identifies novel pharmacogenomic loci for therapeutic response to Montelukast in asthma. *PLoS One* 2015; 10(6): e0129385. doi: 10.1371/journal.pone.0129385.
73. Dahlin A., Litonjua A., Irvin C.G. et al. Genome-wide association study of leukotriene modifier response in asthma. *Pharmacogenomics J* 2016; 16(2): 151-157. doi: 10.1038/tj.2015.34.
74. Stefanowicz D., Hackett T.L., Garmaroudi F.S. DNA methylation profiles of airway epithelial cells and PBMCs from healthy, atopic and asthmatic children. *PLoS One* 2012; 7(9): e44213. doi.org/10.1371/journal.pone.0044213.
75. Sominen H.K., Zhang X., Biagini Myers J.M. et al. *TET1* methylation is associated with childhood asthma and traffic-related air pollution. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137(3): 797-805. doi: 10.1016/j.jaci.2015.10.021.
76. Hong X., Ladd-Acosta C., Hao K. et al. Epigenome-wide association study links site-specific DNA methylation changes with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138(3): 908-911.e9. doi: 10.1016/j.jaci.2016.01.056.
77. Xiao C., Biagini Myers J.M., Ji H. et al. Vanin-1 expression and methylation discriminate pediatric asthma corticosteroid treatment response. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136(4): 923-931. doi: 10.1016/j.jaci.2015.01.045.
78. Kaskow B.J., Proffitt J.M., Blangero J. et al. Diverse biological activities of the vascular non-inflammatory molecules – the Vanin pantetheinases. *Biochem Biophys Res Commun* 2012; 417(2): 653-658. doi: 10.1038/ejhg.2013.208.
79. Zhang X., Biagini Myers J.M., Yadagiri V.K. Nasal DNA methylation differentiates corticosteroid treatment response in pediatric asthma: a pilot study. *PLoS One* 2017; 12(10): e0186150. doi: 10.1371/journal.pone.0186150.
80. Simpson L.J., Patel S., Bhakta N.R. et al. A microRNA upregulated in asthma airway T cells promotes TH2 cytokine production. *Nat Immunol* 2014; 15(12): 1162-70. doi: 10.1038/ni.3026.

81. Perry M.M., Baker J.E., Gibeon D.S. et al. Airway smooth muscle hyperproliferation is regulated by microRNA-221 in severe asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2014; 50(1): 7-17. doi: 10.1165/rcmb.2013-0067OC.
82. Lambert K.A., Roff A.N., Panganiban R.P. et al. MicroRNA-146a is induced by inflammatory stimuli in airway epithelial cells and augments the anti-inflammatory effects of glucocorticoids. *PLoS One* 2018; 13(10): e0205434. doi: 10.1371/journal.pone.0205434.
83. Sundukova M.S., Shilovskiy I.P., Gaysina A.R. et al. Sinteticheskie miRNK protiv genov IL-4 i IL-13 effektivno podavlyayut giperreaktivnost' bronkhov i allergicheskoe vospalenie v legkikh na myshinoy modeli bronkhial'noy astmy. *Immunologiya segodnya: traditsii i innovatsii: sb. nauch. tr.* [Synthetic miRNAs against the IL-4 and IL-13 genes effectively suppress bronchial hyperreactivity and allergic inflammation in the lungs in a mouse model of bronchial asthma. *Immunology today: traditions and innovation: Collected papers*]. Moscow, 2016. P.15-16. (In Russ.)
84. Hew M., Bhavsar P., Torrego A. et al. Relative corticosteroid insensitivity of peripheral blood mononuclear cells in Severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174(2): 134-141. doi: 10.1164/rccm.200512-1930OC.
85. Li L.B., Leung D.Y., Martin R.J. et al. Inhibition of histone deacetylase 2 expression by elevated glucocorticoid receptor β in Steroid-resistant asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182(7): 877-883. doi: 10.1164/rccm.201001-0015OC.
86. Mironova Z.A., Vsevolodskaya E.I., Trofimov V.I. et al. Farmakogeneticheskie i epigeneticheskie osobennosti sindroma perekresta bronkhial'noy astmy i khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh [Pharmacogenetic and epigenetic features of asthma-COPD overlap syndrome]. *Pul'monologiya [Russian Pulmonology]* 2017; 27(1): 7-11. doi: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-7-11. (In Russ.)
87. Kazakov R.E., Berdnikova N.G., Sychev D.A. Farmakogenetika i klinicheskie issledovaniya: tochki soprikosnoveniya [Pharmacogenetics and clinical studies: common ground]. *Farmakogenetika i Farmakogenomika [Pharmacogenetics and Pharmacogenomics]* 2016; 18(1): 18-23. (In Russ.)
88. Sychev D.A. Rekomendatsii po primeneniyu farmakogeneticheskogo testirovaniya v klinicheskoy praktike [Recommendations on the use of pharmacogenetic testing in clinical practice]. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika [Good Clinical Practice]* 2011; (1): 3-10. (In Russ.)