

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 577.21: 616.248
© Коллектив авторов, 2018

О.Н. Савельева¹, А.С. Карунас^{1,2}, Ю.Ю. Федорова², Э.К. Хуснутдинова^{2,3} **РОЛЬ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНА В2-АДРЕНЕРГИЧЕСКОГО РЕЦЕПТОРА (ADRB2) В РАЗВИТИИ И ТЕЧЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ**

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный университет», г. Уфа

²Институт биохимии и генетики УФИЦ РАН, г. Уфа

³ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа

Астма является распространенным многофакторным заболеванием дыхательных путей. Она развивается при взаимодействии наследственной предрасположенности, факторов окружающей среды и эпигенетических изменений. Чувствительность пациентов к противоастматическим препаратам на 60-80 % обусловлена генетическими факторами. В данной статье представлен обзор современных данных о влиянии полиморфных вариантов гена β 2-адренорецептора (ADRB2) на развитие астмы и эффективности лечения данного заболевания. β 2-адренорецептор человека играет важную роль в сократимости дыхательных путей, является мишенью для β 2-агонистов, обладающих выраженным бронходилатирующим и бронхопротективным действием. Проанализированы результаты кандидатных, ассоциативных, фармакогенетических, полногеномных и эпигенетических исследований по изучению гена ADRB2.

Ключевые слова: бронхиальная астма, ген β 2-адренорецептора (ADRB2), полиморфный вариант, фармакогенетика, эпигенетика, ассоциация.

O.N. Savelieva, A.S. Karunas, Yu.Yu. Fedorova, E.K. Khusnutdinova **THE ROLE OF B2-ADRENERGIC RECEPTOR GENE (ADRB2) POLYMORPHISMS IN ASTHMA**

Asthma is a common multifactorial respiratory disease. Asthma develops by the interaction of hereditary predisposition, environmental factors and epigenetic changes. Sensitivity of patients to anti-asthmatic drugs is by 60–80% due to genetic factors. The article provides an overview of the effect of β 2-adrenergic receptor gene polymorphisms in asthma development and the efficiency of asthma treatment. β 2-adrenergic receptor plays an important role in the contractility of the respiratory tract. It is a target for β 2-agonists having bronchodilative and bronchoprotective effects. Candidate, associative, pharmacogenetics, whole-genome and epigenetics studies results devoted to the study of the ADRB2 gene are analyzed.

Key words: bronchial asthma, β 2-adrenergic receptor gene (ADRB2), polymorphic variant, pharmacogenetics, epigenetics, association.

Бронхиальная астма (БА) представляет собой гетерогенное заболевание, которое, как правило, характеризуется наличием хронического воспаления дыхательных путей. Она определяется по наличию в анамнезе симптомов со стороны органов дыхания, таких как свистящие хрипы, одышка, чувство заложенности в груди и кашель, выраженность которых со временем меняется. По разным эпидемиологическим данным от БА в мире страдают 1-18 % человек [30]. По данным экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) за 2016 год в России наибольшее число пациентов с БА отмечено в Центральном (1028 человек на 100 тыс. населения), Приволжском (1121 человек на 100 тыс. населения) и Сибирском (1350 человек на 100 тыс. населения) федеральных округах. В Республике Башкортостан в 2016 году зарегистрировано 34105 пациентов с БА (837 человек на 100 тыс. населения) [7].

БА имеет сложную многофакторную природу и развивается при взаимодействии наследственной предрасположенности, факторов окружающей среды и эпигенетических

изменений. БА, являясь довольно распространенным заболеванием, влияет на качество жизни больных, определяет необходимость регулярного использования лекарственных препаратов, характеризуется комплексными, сложными и малоизученными механизмами развития болезни. По итогам исследований разных авторов определено, что до 60-80% различий в чувствительности к препаратам у пациентов с БА обусловлены генетической вариабельностью [29,45]. Препараты, используемые для терапии БА, разделяют на 2 большие группы: препараты, контролирующее течение заболевания, и препараты неотложной помощи. Препараты 1-й группы принимаются ежедневно и длительно, благодаря своему противовоспалительному действию они обеспечивают контроль над клиническими проявлениями астмы (β 2-агонисты длительного действия, ингаляционные и системные глюкокортикостероиды, антилейкотриеновые препараты). Препараты неотложной помощи для облегчения симптомов заболевания принимают по необходимости для устранения бронхоспазма и купирования симпто-

мов (β 2-агонисты короткого действия и антихолинергические препараты) [11].

β 2-агонисты являются наиболее часто применяемыми бронходилататорами для лечения астмы. β 2-агонисты короткого действия используются практически всеми пациентами с БА для лечения острых симптомов бронхоспазма, тогда как β 2-агонисты длительного действия применяются в комбинации с ингаляционными кортикостероидами для обеспечения длительной бронходилатации и купирования симптомов заболевания. Фармакотерапевтический эффект ингаляционных β 2-агонистов длительного действия связан с их способностью расслаблять гладкую мускулатуру бронхов, усиливать мукоцилиарный транспорт. При длительном их применении отмечаются небольшое противовоспалительное действие вследствие снижения сосудистой проницаемости, уменьшения выделения медиаторов из тучных клеток и базофилов, а также снижение бронхиальной гиперреактивности [10].

β 2-адренорецепторы (ADRB2) человека играют важную роль в контрактильности дыхательных путей и являются мишенью для β 2-агонистов, обладающих выраженным бронходилатирующим и бронхопротективным действием. β 2-адренергические рецепторы являются членами подсемейства G-белоксвязывающих рецепторов (GPCR), которые имеют 7 трансмембранных доменов. Они составляют неотъемлемую часть симпатической нервной системы, участвуя в разнообразных физиологических и патофизиологических реакциях, опосредуемых катехоламинами, в том числе при развитии сердечно-сосудистых заболеваний и ожирения, несут ответственность за реакцию на катехоламины в различных тканях [32]. β 2-адренорецепторы локализируются на гладкомышечных клетках бронхов, нейтрофилах, эозинофилах и макрофагах, а также ADRB2 были описаны в эндотелиальных клетках, аксонах нейронов, тучных клетках, почках и гепатоцитах [6,26].

ADRB2 играют решающую роль в патогенезе астмы. Кроме бронходилатации β 2-адренергическая стимуляция рецептора ингибирует высвобождение провоспалительных медиаторов из тучных клеток, влияет на рост и функции Т-клеток, а также на выживание и функционирование эозинофилов. Стимуляция ADRB2 может индуцировать продукцию IgE В-лимфоцитами человека и экспрессию растворимого низкоаффинного рецептора IgE (sCD23) [39].

Ген β 2-адренергического рецептора состоит из одного экзона длиной 2015 пар нук-

леотидов, не содержит интронов и располагается на длинном плече 5-й хромосомы в области 5q31 – 32. В кодирующей части гена ADRB2 выявлено более 250 полиморфных вариантов, среди которых 161 миссенс-вариант и 5 мутаций со сдвигом рамки считывания (<http://www.ensembl.org>). Наиболее изученными полиморфными вариантами гена ADRB2 являются несинонимичные нуклеотидные замены rs1042713A>G (с.46A>G, p.Arg16Gly), rs1042714C>G (p.Gln27Glu) и rs1800888 C>T (с.491C>T, p.Thr164Ile), которые, как отмечено во многих исследованиях, играют важную роль в функционировании рецептора [34;37]. Результаты ассоциативных исследований противоречивы: в ряде работ установлена значимость полиморфных локусов гена ADRB2 в патогенезе БА, в формировании ответа пациентов на терапию β 2-агонистами, в других работах продемонстрировано, что данные полиморфные варианты гена ADRB2 не ассоциированы с БА [37].

Значительное количество работ посвящено исследованию полиморфного варианта rs1042713A>G гена ADRB2 и его ассоциации с развитием БА и эффективностью терапии β 2-агонистами короткого или длительного действия.

В исследованиях *in vitro* с использованием клеточных линий обнаружено, что экспрессия β 2-адренорецептора с аллелем rs1042713*G гена ADRB2 снижена при обработке β 2-адреностимулятором изопротеренолом [14]. У больных БА европейского происхождения, гомозиготных по аллелю rs1042713*G гена ADRB2, наблюдался сниженный ответ на терапию β 2-агонистом альбутеролом [18]. В работе российских исследователей установлена ассоциация генотипа rs1042713*G/G гена ADRB2 с недостаточным эффектом терапии β 2-адреномimetиками короткого действия, что приводит к развитию тяжелой формы БА [5]. В подгруппе пациентов европейского происхождения на комбинированной терапии кортикостероидом флутиказоном и β 2-агонистом сальметеролом описана ассоциация генотипа rs1042713*G/G гена ADRB2 с улучшением пиковой скорости выдоха [31].

В ряде работ определены ассоциации аллеля rs1042713*A гена ADRB2 с БА. Например, у пациентов с БА из США, находящихся на лечении β 2-агонистами короткого действия, выявлена ассоциация аллеля ADRB2*rs1042713A со значительным снижением пиковой скорости выдоха по сравнению с индивидами, гомозиготными по аллелю

rs1042713*G гена ADRB2 [44]. У гуттеритов установлена ассоциация аллеля rs1042713*A гена ADRB2 со сниженными показателями легочной функции [21]. Увеличение риска возникновения обострений БА обнаружено у носителей аллеля rs1042713*A гена ADRB2 из Шотландии, находящихся на ежедневной терапии β 2-агонистами на фоне регулярного применения ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) [13]. Ранее подобная ситуация описана и в исследовании D. Taylor с соавт., в которых у пациентов, гомозиготных по аллелю rs1042713*A гена ADRB2, наблюдалось повышение частоты обострений астмы при регулярной терапии β 2-агонистом альбутеролом [19]. Определена ассоциация аллеля rs1042713*A гена ADRB2 с тяжелой формой БА у пациентов из Южной Индии [15].

В некоторых исследованиях выявлена ассоциация генотипа rs1042713*A/A гена ADRB2 с тяжелой формой БА и сниженной эффективностью лечения заболевания β 2-агонистами. В экспериментальной работе, выполненной на двух многоцентровых рандомизированных выборках, обнаружено, что индивиды с генотипом rs1042713*A/A гена ADRB2 демонстрируют сниженный ответ на терапию β 2-агонистом сальметеролом [23]. A. Isada с соавт. установили, что для пациентов с БА из Японии с генотипом rs1042713*A/A гена ADRB2 регулярное употребление β 2-агонистов не улучшало показатели ОФВ1 (объем форсированного выдоха за 1 секунду) по сравнению с пациентами, принимавшими β 2-агонисты по необходимости [42]. N. Scichilone с соавт. определена ассоциация генотипа rs1042713*A/A гена ADRB2 с тяжелой формой БА у пациентов итальянского происхождения. Носители гомозиготного генотипа rs1042713*A/A гена ADRB2 имели в 2 раза более высокие уровни IgE в сыворотке по сравнению с носителями генотипов rs1042713*A/G, rs1042713*G/G гена ADRB2 (пациенты с тяжелой формой БА находились на комбинированной терапии высокими дозами β 2-агонистов длительного действия/ИГКС при дополнительном введении препаратов анти-IgE) [41].

Довольно часто в работах исследователей публикуются данные о результатах изучения ассоциаций аллелей и генотипов полиморфного варианта rs1042714*C>G гена ADRB2 с риском развития БА и эффективностью ее лечения. Установлена ассоциация аллеля rs1042714*G гена ADRB2 с пониженным риском БА, с высокими показателями ОФВ1 и меньшим количеством госпитализаций в тай-

ландской популяции [38]. При исследовании пациентов с БА из Сербии и соответствующей контрольной группы определена ассоциация аллеля rs1042714*C (27Gln) и генотипа rs1042714*C/C гена ADRB2 с повышенным риском БА, а аллеля rs1042714*G (27 Glu) и генотипа rs1042714*G/G гена ADRB2 с пониженным риском БА [36]. Ассоциация аллеля rs1042714*C гена ADRB2 с БА выявлена также в тайваньской популяции [43].

По результатам некоторых исследований установлено, что полиморфные варианты гена ADRB2 слабо ассоциированы с БА, и ген ADRB2 не является главным геном предрасположенности к данному заболеванию. В работе F. D. Martinez с соавт. показано, что полиморфный вариант rs1042714*C>G не ассоциирован с ответом на терапию β 2-агонистами у больных БА [18]. Отсутствие ассоциации полиморфного варианта rs1042713A>G гена ADRB2 с частотой обострений и показателями спирографии выявлено у индивидов европейского происхождения из США [28]. Определено отсутствие ассоциации полиморфного варианта rs1042714*C>G гена ADRB2 с атопической формой БА в группе славян, проживающих в г. Томске [1]. Генотипы и гаплотипы полиморфных вариантов rs1042714C>G и rs1042713A>G гена ADRB2 при комбинированной терапии β 2-агонистами и ИГКС не ассоциированы с изменениями экспрессии гена ADRB2 у пациентов с БА детского возраста из Колумбии [24].

При исследовании пациентов детского возраста с БА из Норвегии определена ассоциация гаплотипа CGGC (rs1042711, rs1042713, rs1042714, rs1800888) гена ADRB2 с уменьшением значений ОФВ1 [25]. У пациентов с БА из Индии обнаружено, что у носителей гаплотипа GG (rs1042713G>A, rs1042714C>G) более высокий риск возникновения БА, однако каждый из изученных полиморфных вариантов в отдельности не ассоциирован ни с риском возникновения БА, ни с эффективностью терапии β 2-агонистом салбутамолом [27]. По результатам исследования детей с БА китайского происхождения установлены ассоциации аллелей rs20541*G гена IL13, rs2243250*T гена IL4, rs1042713*A гена ADRB2, rs569108*G гена FCER1B с повышенным риском развития БА, который также отмечен и у носителей гаплотипов, содержащих все четыре рисковых аллеля (rs20541*G, rs2243250*T, rs1042713*A и rs569108*G) [29].

К настоящему времени проведен целый ряд метаанализов по выполненным ранее ас-

социативным исследованиям полиморфных локусов гена *ADRB2*, в которых показано, что данные локусы не ассоциированы с самой по себе БА, но могут быть ассоциированы с ночной астмой и с ее тяжестью [20,33,35]. При метаанализе детской астмы у пациентов европейского и латиноамериканского происхождения обнаружено, что использование β_2 -агонистов длительного действия ассоциировано с повышением частоты обострений астмы у детей, несущих 1 или 2 аллеля *rs1042713*А* гена *ADRB2* [35]. Метаанализ, выполненный X. Guo с соавт. у индивидов азиатского, южноамериканского, европейского происхождения, напротив, показал отсутствие ассоциации аллелей полиморфных вариантов *rs1042713*, *rs1042714*, *rs1800888* и *rs1042711* гена *ADRB2* с риском возникновения БА [16].

В Республике Башкортостан (РБ) генетические исследования БА, включающие изучение генов-кандидатов и полногеномный анализ ассоциаций, направлены на поиск полиморфных вариантов генов, ассоциированных с развитием, особенностями клинического течения и эффективностью терапии заболевания [2,8,10,12]. При исследовании полиморфных вариантов гена *ADRB2* установлена ассоциация аллеля *rs1042713*А* гена *ADRB2* с умеренным снижением ОФВ1 (на 60-80%) у пациентов с БА, проживающих на территории РБ [9].

В последние годы выполнено несколько полногеномных анализов ассоциации, в которых проводилось изучение эффективности лечения пациентов БА. В результате этих исследований обнаружены новые гены, играющие роль в ответе организма на терапию β_2 -агонистами: гены *SLC7A2* и *SLC22A15* из семейства переносчиков растворенных веществ, ген белка стрессовых гранул и ядрышка *SPATS2L* (SGNP), гены доменов цинковых пальцев (*ZNF841*, *ZNF616*, *ZNF614*, *ZNF432*), ген анкиринового повтора и *SOCS* бокса 3 (*ASB3*) (<https://www.ebi.ac.uk/gwas/>) и др. В результате полногеномного исследования, выполненного W. Astle с соавт., определены ассоциации аллелей полиморфных вариантов, расположенных в межгенной области генов *ADRB2* и *HTR4* с особенностями формирования ответной иммунной реакции организма: с такими показателями, как процентное содержание и количество эозинофилов, нейтрофилов, гранулоцитов (*rs56330463*С*, *rs2082382*А*) лейкоцитов (*rs4705059*Т*) [40].

В настоящее время активно проводятся эпигенетические исследования БА, которые, возможно, позволят объяснить, как именно

наследственная предрасположенность и факторы окружающей среды определяют фенотипы многофакторных заболеваний, в частности бронхиальной астмы [4]. В 2012 году группой исследователей установлена ассоциация высокого уровня метилирования 5'-нетранслируемой области гена *ADRB2* с тяжелой формой БА у пациентов детского возраста европейского происхождения [17]. В 2014 году J.M. Gaffin с соавт. при исследовании пациентов с БА детского возраста европейского происхождения, напротив, обнаружили ассоциацию более высокого уровня метилирования CpG-сайтов, расположенных в промоторной области гена *ADRB2*, с более легкой формой БА (метилирование отдельных участков составляло от 0 до 6% при среднем проценте метилирования – 2,4). Выявлена ассоциация более эффективной терапии астмы (уменьшение количества приема лекарственных препаратов, проявление ночных симптомов, улучшение показателей функции легких) с увеличением степени метилирования. Метилирование гена *ADRB2* также ассоциировано с меньшей одышкой у пациентов с БА. В результатах проведенных ранее исследований отмечена повышенная экспрессия *ADRB2* в слизистой оболочке бронхов у взрослых с тяжелой формой БА, в связи с чем предполагается, что подавление экспрессии β_2 -адренергического рецептора путем метилирования *ADRB2* в слизистой оболочке бронхов и гладкомышечных клетках может привести к развитию более легкой формы БА [22]. Дальнейшие исследования, результатами которых станет определение влияния метилирования на транскрипцию гена *ADRB2* и функцию β_2 -адренорецептора, позволят разрешить противоречивость полученных результатов.

Таким образом, несмотря на большое количество исследований, посвященных генетике β_2 -адренорецептора, накопленные данные довольно противоречивы. Увеличивается число работ, подтверждающих значимость гена *ADRB2* в определении эффективности терапевтического действия β_2 -агонистов, но результаты исследований не дают однозначного ответа в отношении возможного влияния определенных аллелей полиморфных вариантов гена *ADRB2* на чувствительность к терапии БА. Ассоциации между полиморфными вариантами гена *ADRB2* и эффективностью терапии β_2 -агонистами, как представляется, связаны с повышенным подавлением рецепторов и устойчивостью к бронходилататорному эффекту этих препаратов. Учитывая выраженные межпопуляционные различия частот

аллелей и генотипов полиморфных вариантов гена ADRB2, участвующего в метаболизме β_2 -агонистов, и неоднородность ранее представленных результатов исследований, в настоящее время представляется актуальным дальнейшее проведение фармакогенетических исследований с учетом этнической принадлежности пациентов, которые позволят определить некоторые наследственные причины существующей вариабельности ответа паци-

ентов на β_2 -агонисты. Перспективным направлением исследований является изучение значимости эпигенетических модификаций гена ADRB2 при определении риска развития БА и прогнозировании ответной реакции на терапию отдельными препаратами.

Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки РФ (№АААА-А16-116020350032-1) при частичной поддержке РФФИ (проект № 17-04-02195).

Сведения об авторах статьи:

Савельева Ольга Николаевна – аспирант кафедры генетики и фундаментальной медицины ФГОУ ВО БГУ. Адрес: 450076, г. Уфа, ул. Заки Валиди, 32. E-mail: olyasavelie@yandex.ru.

Карунас Александра Станиславовна – д.б.н., и.о. заместителя директора по научной работе ИБГ УФИЦ РАН, профессор кафедры генетики и фундаментальной медицины ФГОУ ВО БГУ. Адрес: 450054, г. Уфа, Проспект Октября, 71. Тел.: 8(347)235-62-44. E-mail: carunas@list.ru

Федорова Юлия Юрьевна – к.б.н., научный сотрудник ИБГ УФИЦ РАН. Адрес: 450054, г. Уфа, Проспект Октября, 71. E-mail: fedorova-y@yandex.ru

Хуснутдинова Эльза Камильевна – д.б.н., профессор, академик АН РБ, и.о. директора ИБГ УФИЦ РАН, зав. кафедрой медицинской генетики ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450054, г. Уфа, Проспект Октября, 71. E-mail: elzakh@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ассоциация полиморфизма гена β_2 -адренорецептора с atopической бронхиальной астмой / Н.В. Васильевский [и др.] // Мед. генетика. – 2006. – № 2. – С. 45-48.
2. Ассоциация полиморфных вариантов гена муцина 19 с развитием бронхиальной астмы у русских по результатам полногеномного исследования / А.С. Карунас [и др.] // Генетика. – 2015. – Т. 51, № 11. С. – 1315-1324.
3. Атопическая бронхиальная астма: клинические рекомендации // Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ) [Электронный ресурс]. – 2016. URL: <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/fedasthma.pdf> (дата обращения: 10.10.2018).
4. Баранов, В.С. Геном человека, эпигенетика многофакторных болезней и персонализированная медицина / В.С. Баранов, Е.В. Баранова // Междисциплинарный научный и прикладной журнал «Биосфера». – 2012. – Т. 4, № 1. – С. 76-85.
5. Брянцева, О.Н. Полиморфизм гена бета 2-адренергического рецептора и эффективность бронхолитической терапии у детей с бронхиальной астмой / О.Н. Брянцева, Е.Е. Тихомиров, Н.В. Журкова // Педиатрическая фармакология. – 2007. – Т. 4, № 3. – С. 35-39.
6. Генетические основы бронхиальной астмы / А.Ю. Асанов [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2009. – Т. 5, № 4. – С. 31-37.
7. Заболеваемость всего населения России в 2016 году. Статистические материалы [Электронный ресурс] / под ред. Н.А. Голубева [и др.]. Ч. 2. – М., 2017. URL: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/sranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2016-god> (дата обращения: 10.10.2018).
8. Исследование ассоциации полиморфных вариантов гена арилами-*N*-ацетилтрансферазы 2 с развитием бронхиальной астмы у детей / Р.Р. Мурзина [и др.] // Практическая медицина. – 2016. – № 3. – С. 33-34.
9. Исследование ассоциации полиморфных вариантов гена бета-2 адренергического рецептора с бронхиальной астмой у русских / Ю.Ю. Федорова [и др.] // Практическая медицина. – 2013. – №10. – С.116-121.
10. Исследование роли полиморфных вариантов генов, ответственных за метаболизм глюкокортикостероидов, в развитии бронхиальной астмы / Ю.Ю. Федорова [и др.] // Медицинская генетика. – 2016. – № 15(1). – С. 27-36.
11. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» / под ред. А.Г. Чучалина. – М., 2017. – 160 с.
12. Полногеномный анализ ассоциации бронхиальной астмы в Волго-Уральском регионе России / А.С. Карунас [и др.] // Молекулярная биология. – 2011. – № 6. – С. 992-1003.
13. Adrenergic beta-2 receptor genotype predisposes to exacerbations in steroid-treated asthmatic patients taking frequent albuterol or salmeterol / K. Basu [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2009. – Vol. 124 (6). – P. 1188-1194. doi:10.1136/thx.2006.059386
14. Amino-terminal polymorphisms of the human beta 2-adrenergic receptor impart distinct agonist-promoted regulatory properties / S.A. Green [et al.] // Biochemistry. – 1994. – Vol. 33. – P. 9414-9419.
15. Analysis of ADRB2 (Arg16Gly) gene variant with susceptibility, pharmacogenetic response and disease severity in South Indian asthmatics / S. Bandaru [et al.] // Inflammation. – 2015. – Vol. 38(6). – P. 2146-2155. doi: 10.1007/s10753-015-0197-y
16. An association and meta-analysis study of 4 SNPs from beta-2 adrenergic receptor (ADRB2) gene with risk of asthma in children / X. Guo [et al.] // Asian. Pac. J. Allergy Immunol. – 2016. – Vol. 34(1). – P. 11-20. doi: 10.3109/02770900903199961
17. An environmental epigenetic study of ADRB2 5'-UTR methylation and childhood asthma severity / A. Fu [et al.] // Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology. – 2012. – Vol.42. – P.1575-1581. doi: 10.1111/j.1365-2222.2012.04055.x
18. Association between genetic polymorphisms of the beta-2 adrenoceptor and response to albuterol in children with and without a history of wheezing / F.D. Martinez [et al.] // J. Clin. Invest. – 1997. – Vol. 100(12). – P.3184-3188. doi: 10.1172/JCI119874
19. Asthma exacerbations during long term beta agonist use: influence of beta -2 adrenoceptor polymorphism / D.R. Taylor [et al.] // Thorax. – 2000. – Vol. 55. – P. 762-767. doi:10.1136/thorax.55.9.762
20. Beta-2 adrenergic receptor (ADRB2) gene polymorphisms and the risk of asthma: a meta-analysis of case-control studies / S.Q. Liang [et al.] // PLoS. One. – 2014. – Vol. 9(8). – P.104488. doi: 10.1016/j.jaci.2004.12.1119
21. Beta-2 adrenergic receptor Arg16/Arg16 genotype is associated with reduced lung function, but not with asthma, in the Hutterites / E. Summerhill [et al.] // American journal of respiratory and critical care medicine. – 2000. – Vol. 162. – P. 599-602. doi: 10.1164/ajrccm.162.2.9910108
22. Beta-2 adrenergic receptor gene methylation is associated with decreased asthma severity in Inner-City School Children / J. M. Gaffin [et al.] // Clin. Exp. Allergy. – 2014. – Vol. 44(5). – P. 681-689. doi: 10.1111/cea.12219
23. Beta-2 adrenergic receptor polymorphisms and response to salmeterol / M. E. Wechsler [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2006. – Vol. 173(5). – P. 519-526. doi.org/10.1164/rccm.200509-1519OC
24. Beta-2 adrenoceptor polymorphisms in asthmatic and non-asthmatic school children from Colombia and their relationship to treatment response / C. Isaza [et al.] // Pediatr. Pulmonol. – 2012. – Vol. 47(9). – P.848. doi.org/10.1002/ppul.22521

25. Childhood lung function and the association with β 2-adrenergic receptor haplotypes / T.M. Torjussen [et al.] // *Acta. Paediatr.* – 2013. – Vol. 102. – P. 727-731. doi.org/10.1111/apa.12221
26. Daly C. J. Previously unsuspected widespread cellular and tissue distribution of β -adrenoceptors and its relevance to drug action / C.J. Daly, J.C. Mc Grath // *Trends Pharmacol. Sci.* – 2011. – Vol. 32. – P. 219-226. doi.org/10.1016/j.tips.2011.02.008
27. Effect of ADRB2 (adrenergic receptor β 2) gene polymorphisms on the occurrence of asthma and on the response to nebulized salbutamol in South Indian patients with bronchial asthma / N.J. Shah [et al.] // *J. Asthma.* – 2015. – Vol. 52(8). – P.755-762. doi.org/10.3109/02770903.2015.1012589
28. Effect of ADRB2 polymorphisms on response to long-acting β 2-agonist therapy / E. R. Bleecker [et al.] // *Lancet.* – 2007. – Vol. 370. – P. 2118-2125. doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61906-0
29. Four-locus gene interaction between IL13, IL4, FCER1B, and ADRB2 for asthma in Chinese Han children / L. Hua [et al.] // *Pediatr. Pulmonol.* – 2016. – Vol. 51(4). – P. 364-371. https://doi.org/10.1002/ppul.23322
30. GINA, report, Global strategy for asthma management and prevention, 2017. – P. 1-155.
31. Impact of the Arg 16 allele of the B2AR gene on the effect of withdrawal of LABA in patients with moderate to severe asthma / M. Slankard [et al.] // *Journal Asthma.* – 2016. – Vol. 53(8). – P.783-789. doi.org/10.3109/02770903.2016.1161049
32. Johnson M. Molecular mechanisms of beta-2 adrenergic receptor function, response, and regulation / M. Johnson // *J Allergy Clin. Immunol.* – 2006. – Vol. 117. – P.18-24. doi.org/10.1016/j.jaci.2005.11.012
33. Meta-analysis of the association of beta-2 adrenergic receptor polymorphisms with asthma phenotypes / D.G. Contopoulos-Ioannidis [et al.] // *Journal Allergy Clin. Immunol.* – 2005. – Vol. 115. – P. 963-972. doi.org/10.1016/j.jaci.2004.12.1119
34. Mutations in the gene encoding for the β 2 adrenergic receptor in normal and asthmatic subjects / E. Reihnsaus [et al.] // *American journal of respiratory cell and molecular biology.* – 1993. – Vol. 8. – P.334-339. doi.org/10.1165/ajrcmb.8.3.334
35. Pharmacogenomics in Childhood Asthma Consortium. Childhood asthma exacerbations and the Arg16 β 2-receptor polymorphism: A meta-analysis stratified by treatment / S. Turner [et al.] // *Journal Allergy Clin. Immunol.* – 2016. – Vol. 138(1). – P. 107-113. doi.org/10.1016/j.jaci.2015.10.045
36. Polymorphisms of beta2-adrenergic receptor gene in serbian asthmatic adults: effects on response to Beta-agonists / N. Petrovic-Stanojevic [et al.] // *Mol. Diagn. Ther.* – 2014. – Vol. 18(6). – P. 639-46. doi: 10.1007/s40291-014-0116-1
37. Portelly M., Sayers I. Genetic basis for personalized medicine in asthma / M. Portelly, I. Sayers // *Expert. Rev. Respir. Med.* – 2012. – Vol. 6(2). – P. 223. doi.org/10.1586/ers.12.9
38. Possible protective effects of the Glu27 allele of beta-2 adrenergic receptor polymorphism in Thai asthmatic patients / T. Limsuwan [et al.] // *Asian Pac. Journal Allergy Immunol.* – 2010. – Vol. 28. – P. 107-114. doi:10.1371/journal.pone.0101861
39. Sitkauskienė B. The role of beta-2 adrenergic receptors in inflammation and allergy / B. Sitkauskienė, R. Sakalauskas // *Curr. Drug. Targets Inflamm. Allergy.* – 2005. – Vol. 4. – P. 157-162.
40. The allelic landscape of human blood cell trait variation and links to common complex disease / W. Astle [et al.] // *Cell.* – 2016. – Vol. 167(5). – P.1415-1429. doi: 10.1016/j.cell.2016.10.042
41. The Arg/Arg polymorphism of the ADRB2 is associated with the severity of allergic asthma / N. Scichilone [et al.] // *Journal Allergy Clin. Immunol. Pract.* – 2016. – Vol. 4(6). – P. 1251-1252. doi: 10.1016/j.jaip.2016.06.014
42. The Arg16Gly beta2-adrenergic receptor polymorphism influences long term clinical responses to beta2-agonist / A. Isada [et al.] // *Arerugi.* – 2008. – Vol. 57. – P. 713-721.
43. The association between the IL-4, ADR β 2 and ADAM 33 gene polymorphisms and asthma in the Taiwanese population / C.H. Chiang [et al.] // *Journal Chin. Med. Assoc.* – 2012. – Vol. 75(12). – P. 635-643. doi:10.1016/j.jcma.2012.08.012
44. The effect of polymorphisms of the beta-2 adrenergic receptor on the response to regular use of albuterol in asthma / E. Israel [et al.] // *American journal of respiratory and critical care medicine.* – 2000. – Vol. 162. – P. 75-80. doi : 10.1164/ajrcrm.162.1.9907092
45. Tse S. M. The pharmacogenetics and pharmacogenomics of asthma therapy / S.M. Tse, K. Tantisira, S.T. Weiss // *The Pharmacogenomics Journal.* – 2011. – Vol. 11. – P.383-392. doi: 10.1038/tpj.2011.46

REFERENCES

1. Vaskovskiy N.V., Serebrov V.U., Freidin M.B. [et al.] Association of β 2-adrenergic receptor polymorphisms with atopic bronchial asthma. *Medical Genetics Journal.* – 2006. – Vol. – 2. – P.45-48. (in Russ)
2. Karunas A.S., Yunusbaev B.B., Fedorova Y.Y. [et al.] Association of MUC19 gene polymorphic variants with asthma in Russians based on genome-wide study results. *Russian Journal of Genetics.* – 2015. – Vol. 51(11).P.1135-1143. (in Russ) doi:10.1134/S1022795415110083
3. Atopicheskaya bronkhial'naya astma. Klinicheskie rekomendatsii. Rossiiskaya assotsiatsiya allergologov i klinicheskikh immunologov (RAAKI) [Elektronnyi resurs] (Atopic bronchial asthma. Clinical guidelines. Russian Association of Allergologists and Clinical Immunologists).2016.P.1-46. (in Russ) http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/fedasthma.pdf (date of the application: 10.10.2018).
4. Baranov V.S., Baranova E.V. Human genome, epigenetics of complex diseases, and personalized medicine. *Biosphere Journal.* – 2012. – Vol. 4(1). – P.76-58.
5. Bryantseva O., Tikhomirov E., Zhurkova N. [et al.] Polymorphism of the gene of β 2-adrenergic receptor and efficiency of the broncholytic therapy among children with bronchial asthma. *Pediatric pharmacology.* – 2007. – Vol. 4(3). – P.35-39. (in Russ)
6. Asanov A., Namazova L., Pinelis V., Zhurkova N., Voznesenskaya N. Genetic foundations of the bronchial asthma. *Pediatric pharmacology.* – 2008. – Vol. 5(4). – P.31-37. (in Russ)
7. Zaboлева most' vsego naseleniya Rossii v 2016 godu. Statisticheskie materialy [Elektronnyi resurs] (The incidence of the entire population of Russia in 2016. Statistical materials) / Golubev N.A [i dr.]. Moskva, 2017. URL: https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/ stranitsa-979/ statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2016-god (date of the application: 10.10.2018). (in Russ)
8. Murzina R.R., Karunas A.S., Gatiyatullin R.Ph. [et al.] Research of association of polymorphic variants of gene arylamine-N-acetyltransferase 2 with the development of bronchial asthma in children. *Practical medicine.* – 2016. – Vol. 3. – P.33-34. (in Russ)
9. Fedorova Yu.Yu., Karunas A.S., Murzina R.R. [et al.] Association study of the β 2-adrenergic receptor gene polymorphisms with bronchial asthma in Russians. *Practical medicine.* – 2013. – Vol. 10. – P.116-121. (in Russ)
10. Fedorova Y.Y., Karunas A.S., Murzina R.R. [et al.] Role of polymorphisms of genes involved in glucocorticoid metabolism in the risk of bronchial asthma. *Medical Genetics.* – 2016. – Vol. 15(1). – P. 27-36. (in Russ) https://doi.org/10.1234/XXXX-XXXX-2016-1-27-36
11. Natsional'naya programma «Bronkhial'naya astma u detei. Strategiya lecheniya i profilaktika» (The national program "Bronchial asthma in children. Treatment and Prevention Strategy). Pod red. Chuchalina A.G. Moskva, 2017. – P. 1-160. (in Russ)
12. Karunas A.S., Yunusbaev B.B., Fedorova Y.Y. [et al.] Genome -wide association study of bronchial asthma in the Volga-Urals region of Russia. *Molecular Biology.* – 2011. – Vol. 45 (6). – P. 911-920. (in Russ)
13. Adrenergic beta-2 receptor genotype predisposes to exacerbations in steroid-treated asthmatic patients taking frequent albuterol or salmeterol / K. Basu [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2009. – Vol. 124(6). – P.1188-1194. doi:10.1136/thx.2006.059386
14. Amino-terminal polymorphisms of the human beta 2-adrenergic receptor impart distinct agonist-promoted regulatory properties / S.A. Green [et al.] // *Biochemistry.* – 1994. – Vol. 33. – P. 9414-9419. (in Eng)
15. Analysis of ADRB2 (Arg16Gly) gene variant with susceptibility, pharmacogenetic response and disease severity in South Indian asthmatics / S. Bandaru [et al.] // *Inflammation.* – 2015. – Vol. 38(6). – P. 2146-2155. doi: 10.1007/s10753-015-0197-y (in Eng)

16. An association and meta-analysis study of 4 SNPs from beta-2 adrenergic receptor (ADRB2) gene with risk of asthma in children / X. Guo [et al.] // *Asian. Pac. J. Allergy Immunol.* – 2016. – Vol. 34(1). – P.11-20. doi: 10.3109/02770900903199961 (in Eng)
17. An environmental epigenetic study of ADRB2 5'-UTR methylation and childhood asthma severity / A. Fu [et al.] // *Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology.* – 2012. – Vol. 42. – P. 1575-1581. doi: 10.1111/j.1365-2222.2012.04055.x (in Eng)
18. Association between genetic polymorphisms of the beta-2 adrenoceptor and response to albuterol in children with and without a history of wheezing / F.D. Martinez [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 1997. – Vol. 100(12). – P.3184-3188. doi: 10.1172/JCI119874 (in Eng)
19. Asthma exacerbations during long term beta agonist use: influence of beta -2 adrenoceptor polymorphism / D.R. Taylor [et al.] // *Thorax.* – 2000. – Vol.55. – P.762-767. doi:10.1136/thorax.55.9.762 (in Eng)
20. Beta-2 adrenergic receptor (ADRB2) gene polymorphisms and the risk of asthma: a meta-analysis of case-control studies / S.Q. Liang [et al.] // *PLoS. One.* – 2014. – Vol. 9(8). – P. 104488. doi: 10.1016/j.jaci.2004.12.1119 (in Eng)
21. Beta-2 adrenergic receptor Arg16/Arg16 genotype is associated with reduced lung function, but not with asthma, in the Hutterites / E. Summerhill [et al.] // *American journal of respiratory and critical care medicine.* – 2000. – Vol. 162. – P. 599-602. doi: 10.1164/ajrccm.162.2.9910108 (in Eng)
22. Beta-2 adrenergic receptor gene methylation is associated with decreased asthma severity in Inner-City School Children / J. M. Gaffin [et al.] // *Clin. Exp. Allergy.* – 2014. – Vol. 44(5). – P. 681-689. doi: 10.1111/cea.12219 (in Eng)
23. Beta-2 adrenergic receptor polymorphisms and response to salmeterol / M. E. Wechsler [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2006. – Vol. 173(5). – P. 519-526. doi.org/10.1164/rccm.200509-1519OC (in Eng)
24. Beta-2 adrenoceptor polymorphisms in asthmatic and non-asthmatic school children from Colombia and their relationship to treatment response / C. Isaza [et al.] // *Pediatr. Pulmonol.* – 2012. – Vol. 47(9). – P. 848. doi.org/10.1002/ppul.22521 (in Eng)
25. Childhood lung function and the association with β 2-adrenergic receptor haplotypes / T.M. Torjussen [et al.] // *Acta. Paediatr.* – 2013. – Vol. 102. – P. 727-731. doi.org/10.1111/apa.12221 (in Eng)
26. Daly C. J. Previously unsuspected widespread cellular and tissue distribution of β -adrenoceptors and its relevance to drug action / C.J. Daly, J.C. Mc Grath // *Trends Pharmacol. Sci.* – 2011. – Vol. 32. – P. 219-226. doi.org/10.1016/j.tips.2011.02.008 (in Eng)
27. Effect of ADRB2 (adrenergic receptor β 2) gene polymorphisms on the occurrence of asthma and on the response to nebulized salbutamol in South Indian patients with bronchial asthma / N.J. Shah [et al.] // *J. Asthma.* – 2015. – Vol. 52(8). – P. 755-762. doi.org/10.3109/02770903.2015.1012589 (in Eng)
28. Effect of ADRB2 polymorphisms on response to long-acting β 2-agonist therapy / E. R. Bleeker [et al.] // *Lancet.* – 2007. – Vol.370. – P.2118-2125. doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61906-0 (in Eng)
29. Four-locus gene interaction between IL13, IL4, FCER1B, and ADRB2 for asthma in Chinese Han children / L. Hua [et al.] // *Pediatr. Pulmonol.* – 2016. – Vol. 51(4). – P. 364-371. https://doi.org/10.1002/ppul.23322 (in Eng)
30. GINA, report, Global strategy for asthma management and prevention, 2017. – P.1-155. (in Eng)
31. Impact of the Arg 16 allele of the B2AR gene on the effect of withdrawal of LABA in patients with moderate to severe asthma / M. Slankard [et al.] // *Journal Asthma.* – 2016. – Vol. 53(8). – P. 783-789. doi.org/10.3109/02770903.2016.1161049 (in Eng)
32. Johnson M. Molecular mechanisms of beta-2 adrenergic receptor function, response, and regulation / M. Johnson // *J Allergy Clin. Immunol.* – 2006. – Vol.117. – P.18-24. doi.org/10.1016/j.jaci.2005.11.012 (in Eng)
33. Meta-analysis of the association of beta-2 adrenergic receptor polymorphisms with asthma phenotypes / D.G. Contopoulos-Ioannidis [et al.] // *Journal Allergy Clin. Immunol.* – 2005. – Vol. 115. – P. 963-972. doi.org/10.1016/j.jaci.2004.12.1119 (in Eng)
34. Mutations in the gene encoding for the β 2 adrenergic receptor in normal and asthmatic subjects / E. Reihnsaus [et al.] // *American journal of respiratory cell and molecular biology.* – 1993. – Vol. 8. – P. 334-339. doi.org/10.1165/ajrcmb/8.3.334 (in Eng)
35. Pharmacogenomics in Childhood Asthma Consortium. Childhood asthma exacerbations and the Arg16 β 2-receptor polymorphism: A meta-analysis stratified by treatment / S. Turner [et al.] // *Journal Allergy Clin. Immunol.* – 2016. – Vol. 138(1). – P. 107-113. doi.org/10.1016/j.jaci.2015.10.045 (in Eng)
36. Polymorphisms of beta2-adrenergic receptor gene in serbian asthmatic adults: effects on response to Beta-agonists / N. Petrovic-Stanojevic [et al.] // *Mol. Diagn. Ther.* – 2014. – Vol. 18(6). – P. 639-46. doi: 10.1007/s40291-014-0116-1 (in Eng)
37. Portelly M., Sayers I. Genetic basis for personalized medicine in asthma / M. Portelly, I. Sayers // *Expert. Rev. Respir. Med.* – 2012. – Vol. 6(2). – P. 223. doi.org/10.1586/ers.12.9 (in Eng)
38. Possible protective effects of the Glu27 allele of beta-2 adrenergic receptor polymorphism in Thai asthmatic patients / T. Limsuwan [et al.] // *Asian Pac. Journal Allergy Immunol.* – 2010. – Vol. 28. – P. 107-114. doi:10.1371/journal.pone.0101861 (in Eng)
39. Sitkauskienė B. The role of beta-2 adrenergic receptors in inflammation and allergy / B. Sitkauskienė, R. Sakalauskas // *Curr. Drug. Targets Inflamm. Allergy.* – 2005. – Vol. 4. – P. 157-162. (in Eng)
40. The allelic landscape of human blood cell trait variation and links to common complex disease / W. Astle [et al.] // *Cell.* – 2016. – Vol. 167(5). – P. 1415-1429. doi: 10.1016/j.cell.2016.10.042 (in Eng)
41. The Arg/Arg polymorphism of the ADRB2 is associated with the severity of allergic asthma / N. Scichilone [et al.] // *Journal Allergy Clin. Immunol. Pract.* – 2016. – Vol. 4(6). – P.1251-1252. doi: 10.1016/j.jaip.2016.06.014 (in Eng)
42. The Arg16Gly beta2-adrenergic receptor polymorphism influences long term clinical responses to beta2-agonist / A. Isada [et al.] // *Arerugi.* – 2008. – Vol. 57. – P. 713-721. (in Eng)
43. The association between the IL-4, ADR β 2 and ADAM 33 gene polymorphisms and asthma in the Taiwanese population / C.H. Chiang [et al.] // *Journal Chin. Med. Assoc.* – 2012. – Vol. 75(12). – P. 635-643. doi:10.1016/j.jcma.2012.08.012 (in Eng)
44. The effect of polymorphisms of the beta-2 adrenergic receptor on the response to regular use of albuterol in asthma / E. Israel [et al.] // *American journal of respiratory and critical care medicine.* – 2000. – Vol. 162. – P. 75-80. doi :10.1164/ajrccm.162.1.9907092 (in Eng)
45. Tse S. M. The pharmacogenetics and pharmacogenomics of asthma therapy / S.M. Tse, K. Tantisira, S.T. Weiss // *The Pharmacogenomics Journal.* – 2011. – Vol. 11. – P. 383-392. doi: 10.1038/tpj.2011.46 (in Eng)