



ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ $\beta 2$ –АГОНИСТОВ У ДЕТЕЙ С РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ БРОНХИАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИЕЙ.

Zakirova Umida Irkinovna

Doctor of Medical Sciences, docent the Department of Children's diseases in family medicine. Tashkent Medical Academy

Holtaeva Fatima Fayzievna

Candidate of Medical Sciences, assistent the Department of Children's diseases in family medicine. Tashkent Medical Academy

umidazakirova765@gmail.com

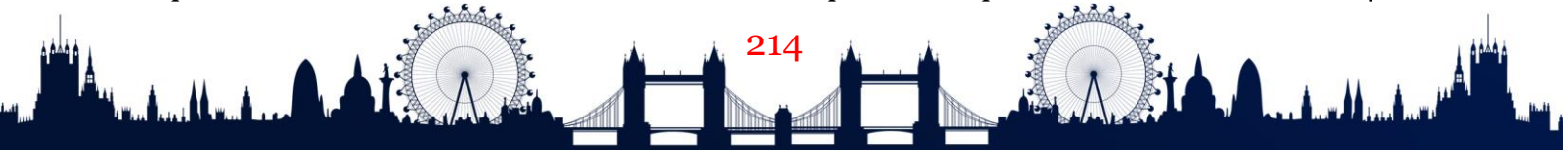
<https://doi.org/10.5281/zenodo.7748236>

Резюме. Исследования полиморфизма гена $\beta 2$ -адренорецептора (ADRB2) расширяют наши представления о возможностях повышения эффективности фармакотерапии и персонализации при рецидивирующих бронхиальных обструкциях (РБО) у детей. В группе детей с РБО носителей локуса Gln27Glu гена ADRB2 обнаружена: низкая эффективность сальбутамола у носителей мутационного генотипа G/G и гетерозиготного генотипа A/G ($35,0 \pm 10,6\%$) по отношению к гомозиготному генотипу A/A. При этом высокую эффективность препарата у носителей локуса Arg16Gly A/A чаще у детей с бронхиальной астмой (БА) по сравнению с пациентами с РБО. Среди пациентов с низкой эффективностью сальбутамола были дети с выраженными нарушениями функции внешнего дыхания. Таким образом, выявление носителей клинически значимых вариантов гена ADRB2 у детей с РБО и БА поможет избежать неэффективного лечения и послужит основанием для назначения альтернативной терапии.

Ключевые слова: ген $\beta 2$ -адренорецептора, бронхит, бронхиальная астма, обструкция, дети

Во всем мире на сегодняшний день болезни органов дыхания представляют глобальную медико-социальную проблему, обусловленную осложненным течением и снижающим качество жизни детей и подростков [3,4]. Достижения в области геномных технологий улучшили понимание патогенеза заболеваний и получили возможность лучше охарактеризовать токсичность лекарственных средств. Это дает важные сведения для персонализации терапии заболеваний органов дыхания у детей и подростков.

В терапии рецидивирующей бронхиальной обструкции (РБО) и бронхиальной астмы (БА) в настоящее время широко используют в практике ингаляционные глюкокортикостероиды, агонисты $\beta 2$ -





адренорецепторов. Из широко используемых агонистов β_2 -адренорецепторов являются препараты сальбутамол (вентолин) и фенотерол (беротек) пролонгированного действия. Их используют в качестве бронхопротективных средств для базисной противовоспалительной терапии в сочетании с ингаляционными глюкокортикостероидами. Лечебный эффект β_2 -агонистов происходит через β_2 -адренорецепторы, которые в большом количестве расположены в гладкомышечных и железистых клетках бронхов. В случае длительного использования высоких доз β_2 -агонистов может наблюдаться понижение чувствительности к ним рецепторов, что может быть причиной развития толерантности к препарату [1,3,6].

Целью исследования явилось оценка клинической значимости полиморфизма локусов гена ADRB2 с терапевтическим ответом на β_2 -агонисты для детей с РБО и БА.

Эффективность препарата сальбутамола изучали на 85 больных с РБО (основная группа) и 56 детей с БА (группа сравнения) в возрасте от 5-6 до 15 лет. Эффективность определяли проведением провокационного теста с использованием сальбутамола в виде ингаляции спейсером в дозе 200 мкг (по 100 мкг с интервалом в 30 сек) при спирометрическом исследовании. Обратимость бронхиальной обструкции определяли по изменению ОФВ1 или ФЖЕЛ [5].

Многочисленные генетические исследования показали, что полученные результаты противоречивы и трудно воспроизводимы в последующих работах, также характеризуются выраженными межэтническими различиями. Так как развитие БА происходит после неоднократных случаев рецидива СБО, провоцирующее гиперреактивность бронхов, возникает необходимость изучения ADRB2, чтобы прогнозировать заболевание задолго до манифестации болезни. Для этого необходимо изучение генов, ассоциированных с РБО, с учетом этнической принадлежности, так как подобные исследования в узбекской популяции отсутствуют [1,2].

Результаты исследования клинической значимости полиморфизма локуса Arg16Gly гена ADRB2 с терапевтическим ответом на β_2 -агонисты у детей с РБО (n=85) показали: высокую эффективность сальбутамола у $72,9 \pm 4,8\%$ и низкая - $27,1 \pm 4,8\%$ ($p < 0,05$); среди детей с высокой эффективностью сальбутамола обнаружены в наибольшем количестве представители





генотипа A/G (48,4±6,4%) и A/A (43,5±6,3%) Arg16Gly; низкая эффективность сальбутамола обнаружена в наибольшем количестве у носителей мутационного генотипа G/G (56,5±10,3%) по отношению к A/A(26,1±%) и AG(17,4±7,9%)(p<0,05). Следовательно, у детей с РБО носителей гетерозиготного генотипов A/G и гомозиготного локуса A/A локуса Arg16Gly гена ADRB2 отмечается высокая эффективность терапии препаратом сальбутамола как бронхолитического средства.

Изменение функциональной активности β_2 -адренорецептора ассоциировано с полиморфизмом гена ADRB2 и связано с низким терапевтическим ответом на β_2 -агонисты. Нами проведен сравнительный анализ клинической значимости полиморфизма локусов гена ADRB2 с терапевтическим ответом на β_2 -агонисты у детей с БА. У носителей локуса Arg16Gly гена ADRB2 при проведении спирометрии и провокационного теста в группе детей с БА обнаружено эффективность сальбутамола у 47(55,3%) детей, тогда как у 38(44,7%) эффективность была низкая. Среди детей с низкой эффективностью сальбутамола обнаружены в наибольшем количестве представители генотипа G/G (72,3%) локуса Arg16Gly гена ADRB2, что значительно достоверно выше по сравнению с другими генотипами A/A (17,0%) и G/G (10,6 %) (P<0,05).

Высокая обратимость бронхиальной обструкции (БО), следовательно, высокая эффективность сальбутамола в группе пациентов БА в наибольшем количестве обнаружена у носителей гомозиготного генотипа A/A (68,4%) локуса Arg16Gly. Мутационный генотип обнаружен в данной группе детей достоверно реже по сравнению с представителями других генотипов, в частности G/G (7,9%) (P<0,05). Следовательно, у детей с БА у носителей гомозиготного генотипа A/A локуса Arg16Gly гена ADRB2 отмечается высокая эффективность терапии, а представителей генотипа G/G (72,3%) низкая эффективность использования сальбутамола в терапии. Сравнительный анализ показал: высокую эффективность ЛС у носителей локуса Arg16Gly A/A чаще у детей с БА 66,6±10,3% по отношению к пациентам с РБО-43,5±6,3%; низкая эффективность обнаружена достоверно реже у представителей локуса Arg16Gly G/G в группе с РБ(56,5±10,3), чем у больных с БА(71,4±7,6) (p<0,05). Среди пациентов с низкой эффективностью ЛС были дети с выраженными нарушениями ФВД, из которых РБ (72,3%) носители локуса Arg16Gly G/G и БА (47,5%) у носителей локуса Gln27Glu G/G ADRB2 гена. Таким образом, выявление носителей клинически значимых вариантов гена ADRB2 у





детей с БО поможет избежать неэффективного лечения и послужит основанием для назначения альтернативной терапии.

Список литературы:

1. Blake K., Lima J. Pharmacogenomics of long-acting β_2 -agonists // Exp. Opin. Drug Metab. Toxicol. 2015. Vol.11, №11. P.1733–1751.
 2. Gaffin J. M. [et al.] Beta-2 adrenergic receptor gene methylation is associated with decreased asthma severity in Inner-City School Children / // Clin. Exp. Allergy. 2014. – Vol. 44(5). – P. 681-689.
 3. Клинико-генетическая диагностика и оптимизация реабилитации детей с рецидивирующей бронхиальной обструкцией. Монография. Ташкент. 2023. С.220
 4. Иванова, Н. А. Бронхиальная обструкция у детей: дифференцированный подход в диагностике и ведению пациентов / Иванова Н. А. // Педиатрия. - 2015. - № 3. - С. 57-60.
 5. Мельникова И.М. Клинико-функциональные критерии прогноза бронхиальной астмы у детей, перенесших острый обструктивный бронхит в раннем возрасте. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2015. - №4. - С. 82.
 6. Пономарёва М. С., Фурман Е. Г., Хузина Е. А., Ярулина А. М., Жданович Е. А. Семейный полиморфизм гена ADRB2 при бронхиальной астме в детском возрасте. // Пермский медицинский журнал. -2015.-№ 5. -С.30-36.
- Контакты авторов: 998 90.3181805

