

УДК:616.248-036.8-06:613.25:575

В. В. Кмита, В. Ф. Орловський
ДУ «Сумський державний університет»

Ефективність лікування бронхіальної астми залежно від генотипу за *bcl1* поліморфізмом гена глюкокортикоїдного рецептора та маси тіла

Ключові слова: бронхіальна астма, *bcl1* поліморфізм, ген глюкокортикоїдного рецептора, індекс маси тіла, лікування.

Ожиріння, будучи одним із факторів виникнення бронхіальної астми (БА), призводить не лише до обтяження її клінічного перебігу, а й утруднення контролю. Відомо, що клінічні симптоми у людей із БА та ожирінням менш чутливі до лікування інгаляційними глюкокортикоїдами (іГКС) та набувають резистентності до базисної терапії [4, 11]. Це підтверджується меншим зростанням об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁) у відповідь на лікування [16], нижчим шансом досягнення контролю БА за допомогою іГКС та β_2 -агоністів тривалої дії [4], а також зниженою відповіддю на терапію системними ГКС та альбутеролом, частішими госпіталізаціями [16]. Також відомо, що відповідь на іГКС зменшується зі збільшенням індексу маси тіла (ІМТ), а на антилейкотрієнові препарати — не змінюється [5, 18]. Повідомляється про поліпшення контролю БА і спірометричних показників по мірі втрати маси тіла в когорті жінок, що піддалися оперативному лікуванню ожиріння [9], а також — на фоні дієтотерапії [17]. Причини більш тяжкого перебігу та гіршого контролю БА у осіб із ожирінням, ймовірно, є багатфакторними. Підвищений ІМТ пов'язаний із гальмуванням *in vitro* відповіді на дексаметазон [18], а також із пригніченням

кортизолу на фоні використання будесоніду, що пояснює зменшення його периферичного депонування та абсорбції [3].

Відомо, що відсутність адекватної відповіді на протиастматичні препарати приблизно у половини пацієнтів зумовлена генетичними особливостями [5]. Описано одонуклеотидні поліморфізми, пов'язані зі зниженням легеневої функції, неповною відповіддю на медикаментозне лікування та ризиком неконтрольованої БА [1, 5], а також із виникненням ожиріння [7, 19]. На думку багатьох вчених, асоціація БА та ожиріння зумовлена частково спільними генетичними чинниками. Встановлено гени схильності до БА, що кодують: β -адренергічний рецептор (локус 5q, ген *ADRB2*), інсуліноподібний фактор росту (локус 12q, ген *IGF1*), *IL-1 α* (локус 12q, ген *IL-1 α*), лейкотрієн A4 гідроксилазу (локус 12q, ген *LT4H*), ГР (локус 5q, ген *NR3C1*), переносники сигналу і активатори транскрипції (локус 12q), ФНП (локус 6p, ген ФНП), роз'єднувальний білок (локус 11q13, ген *USP2 i 3*) та їх зв'язок із ІМТ [7, 8, 10, 12, 13].

Зважаючи на те, що в окремих дослідженнях доведено роль *bcl1* поліморфізму гена глюкокортикоїдного рецептора (ГР) щодо виникнення ожиріння [19], БА [15]

та зміни відповіді на ГКС [14, 19], метою дослідження була оцінка ефективності лікування хворих на БА залежно від генотипу за *bcl1* поліморфізмом гена ГР та ІМТ.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 188 пацієнтів із БА. Контрольну групу склали 95 практично здорових осіб дорослого віку. Рівень контролю БА оцінювали згідно з рекомендаціями GINA (2011), ІМТ — згідно з рекомендаціями ВООЗ. Дослідження функції зовнішнього дихання (ФЗД) проводили за допомогою діагностичного комплексу «Кардіоплюс» (Україна).

Визначення алельного поліморфізму 2-го екзону гена ГР *bcl1* (C647G; rs41423247) проводили методом полімеразної ланцюгової реакції з подальшим аналізом довжини рестрикційних фрагментів за *Fleury I.* та співавт. із модифікаціями [6]. Статистичну обробку результатів проводили з використанням програми SPSS-17.

Результати та їх обговорення

Аналіз контролю БА без урахування генетичних чинників показав, що у 8,5 % випадків був повний контроль, у 68,6 % — частковий, у 22,9 % — контроль відсутній. Порівняння рівня контролю у пацієнтів із різними генотипами за *bcl1* поліморфізмом гена ГР свідчить про наявність статистично значимої відмінності у розподілі алельних варіантів гена за χ^2 критерієм Пірсона ($p=0,001$) (табл. 1). Так, за наявності С/С генотипу БА була контрольованою у 27,9 %, частково контрольованою — у 55,8 %, неконтрольованою — у 16,3 % пацієнтів. За наявності С/Г генотипу у 85 % хворих був частковий, а у 15 % — відсутній контроль БА. У 6,2 % гомозигот за алелем G/G БА була контрольована, у 56,9 % — частково контрольована, у 36,9 % — неконтрольована.

Таблиця 1 Розподіл генотипів за <i>bcl1</i> поліморфізмом гена глюкокортикоїдного рецептора залежно від контролю бронхіальної астми						
Рівень контролю	Генотипи					
	С/С		С/Г		G/G	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Повний	12	75	0	0	4	25
Частковий	24	18,6	68	52,7	37	28,7
Відсутній	7	16,3	12	27,9	24	55,8

Примітки: $\chi^2 = 40,3$; $p = 0,001$.

З іншого боку, серед хворих із контрольованою БА 75 % становили пацієнти із С/С генотипом, а серед хворих із частковим контролем кожний другий пацієнт був із С/Г, кожний третій — із G/G генотипом. За відсутності контролю у 48,8 % пацієнтів був G/G генотип. Отримані результати підтверджують, що С/С генотип був асоційований із контрольованою, а G/G генотип — із неконтрольованою БА.

Аналіз розподілу генотипів за *bcl1* поліморфізмом гена ГР залежно від дози іГКС, що отримували хворі на БА, показав, що низьку дозу отримували переважно пацієнти із С/Г генотипом (52,3 %), а середню — із G/G генотипом ($p = 0,001$). Серед пацієнтів із С/С генотипом низьку дозу іГКС отримували 74,4 %, із С/Г генотипом — 98,8 %, із G/G генотипом — 61,5 %, а середню — 16,3 %, 1,3 % та 35,4 % відповідно (табл. 2).

Розподіл генотипів за *bcl1* поліморфізмом гена ГР у хворих на БА залежно від ІМТ та рівня контролю представлено у таблиці 3.

Таблиця 2 Частота генотипів за <i>bcl1</i> поліморфізмом гена глюкокортикоїдного рецептора залежно від дози інгаляційних глюкокортикостероїдів, що отримували пацієнти						
Доза іГКС, мкг	Генотипи					
	С/С		С/Г		G/G	
Не отримує	3	60	0	0	2	40
Низькі	32	21,2	79	52,3	40	26,5
Середні	7	22,6	1	3,2	23	74,2
Високі	1	100	0	0	0	0

Серед пацієнтів із контрольованою БА 62,5 % мали НМТ, а у 83,3 % пацієнтів із контролем БА був С/С генотип та НМТ. Встановлено вірогідну відмінність у розподілі генотипів за *bcl1* поліморфізмом гена ГР у хворих із частковим контролем БА залежно від ІМТ ($p = 0,001$). Виявлено, що у 58,1 % хворих була НМТ, у 14,4 % — ЗМТ, а у 27,1 % — ожиріння. З другого боку, С/С та С/Г генотипи превалювали у хворих із НМТ та становили 62,5 % та 70,6 % відповідно, а G/G генотип найчастіше виявлявся у хворих із ожирінням (51,4 %). Досліджено, що неконтрольована БА була у 23,3 % хворих із НМТ, у 14 % — із ЗМТ та у 62,8 % — із ожирінням. При цьому слід зазначити, що 87,5 % осіб із G/G генотипом та неконтрольованим перебігом мали ожиріння.

Аналіз популяційних даних свідчить про те, що у пацієнтів із ожирінням БА гірше контролюється та має більш тяжкий перебіг [2, 3, 10, 11, 18]. Результати даного дослідження також показують, що ожиріння є чинником, що визначає контроль БА, оскільки серед хворих із контрольованою БА 62,5 % мали НМТ, 25 % — ЗМТ, а 12,5 % — ожиріння. Серед пацієнтів із частково контрольованою та неконтрольованою БА ожиріння мали 27,1 % та 62,8 % хворих відповідно.

Авторами встановлено, що контроль БА залежить і від генотипу за *bcl1* поліморфізмом гена ГР. Це доведено тим, що частота С/С генотипу найвищою була у пацієнтів із контрольованою БА, а G/G генотип найчастіше виявлявся за відсутності контролю БА. Отримані дані співставні з результатами М. V. Zhdanova (2008), які показали зв'язок між різними генотипами за *bcl1* поліморфізмом та контролем БА у дітей: генотипи С/С та С/Г були

Розподіл генотипів за bcl1 поліморфізмом гена глюкокортикоїдного рецептора у хворих на бронхіальну астму залежно від індексу маси тіла та рівня контролю

Таблиця 3

Генотип	Індекс маси тіла					
	≤ 24,9		25–29,9		≥ 30	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Контрольована						
C/C	10	83,3	1	8,3	1	8,3
G/G	0	0	3	75	1	25
Всього	10	62,5	4	25	2	12,5
Примітка: $\chi^2 = 9,3$; $p = 0,009$						
Частково контрольована						
C/C	15	62,5	4	16,7	5	20,8
C/G	48	70,6	9	13,2	11	16,2
G/G	12	32,4	6	16,2	19	51,4
Всього	75	58,1	19	14,7	35	27,1
Примітка: $\chi^2 = 17,7$; $p = 0,001$.						
Неконтрольована						
C/C	2	28,6	4	57,1	1	14,3
C/G	7	58,3	0	0	5	41,7
G/G	1	4,2	2	8,3	21	87,5
Всього	10	23,3	6	14	27	62,8
Примітка: $\chi^2 = 27,6$; $p = 0,001$.						

асоційовані із контрольованою, а G/G – із неконтрольованою БА. Крім того, особи, які мали G алель у гомозиготному та в гетерозиготному стані, потребували при загостренні БА інтенсивнішого лікування, що узгоджувалося з нижчими показниками ОФВ₁ [20]. Авторами встановлено вірогідну відмінність у розподілі генотипів за bcl1 поліморфізмом гена ГР залежно від дози іГКС, що отримували хворі на БА, за критерієм Пірсона ($p = 0,001$). При цьому низьку дозу іГКС отримували переважно пацієнти із C/G генотипом, а середню – із G/G генотипом. Незважаючи на це, неконтрольований перебіг удвічі частіше зустрічався за наявності G/G генотипу порівняно з C/G генотипом та утричі частіше – порівняно із C/C генотипом.

Таким чином, мінорний алель асоційований із контролем БА та ІМТ хворих на БА, який є, в свою чергу, чинником, що визначає контроль даного захворювання. Можна думати про те, що bcl1 поліморфізм асоційований із ожирінням у хворих на БА та впливає на контроль перебігу захворювання. Однак необхідним є проведення подальших досліджень для визначення основних механізмів, що сприяють неадекватному контролю БА у хворих із ожирінням залежно від bcl1 поліморфізму гена ГР з метою оцінки їх відповіді на лікування стероїдами або іншими протизапальними препаратами.

Висновки

1. C/C генотип асоційований із контролем та частковим контролем БА, а G/G генотип – із частковим та відсутнім контролем. Неконтрольований перебіг удвічі частіше зустрічався за наявності G/G генотипу порівняно із C/G генотипом та утричі частіше – порівняно із C/C генотипом.

2. Встановлено, що низьку дозу іГКС отримували переважно пацієнти із C/G генотипом, а середню – із G/G генотипом.

3. Частота C/C генотипу найвища у пацієнтів із НМТ та контрольованою БА, а G/G – із ожирінням і частковим та відсутнім контролем.

Список літератури

1. Пузырева, В. П. Генетика бронхолегочных заболеваний: монография [Текст] / Под ред. В. П. Пузырева, Л. М. Огородовой (гл. ред. серии А. Г. Чучалин). – М. : Холдинг «Атмосфера», 2010. – 160 с.
2. Adeniyi, F. B. Weight loss interventions for chronic asthma [Text] / F. B. Adeniyi, T. Young // Cochr. Dat. Syst. Rev. – 2012. – Vol. 11 (7). – P. 93–39.
3. Anderson, W. J. Does body mass index influence responsiveness to inhaled corticosteroids in persistent asthma? [Text] / W. J. Anderson, B. J. Lipworth // Ann. Allergy, Asthma Immunol. – 2012. – Vol. 108 (4). – P. 237–242.
4. Boulet, L. P. Asthma and obesity [Text] // Clin. Exp. Allergy. – 2013. – Vol. 43 (1). – P. 8–21.

5. Fenech, A. Pharmacogenetics of asthma [Text] / A. Fenech, I. P. Hall // Br. J. Clin. Pharmacol. — 2002. — Vol. 53 (1). — P. 3–15.
6. Fleury, I. Characterization of the BclI polymorphism in the glucocorticoid receptor gene [Text] / I. Fleury, P. Beaulieu, M. Primeau et al. // Clin. Chemistry. — 2003. — Vol. 49 (9). — P. 1528–1531.
7. Gian, A. T. The association of a variant in the cell cycle control gene CCND1 and obesity on the development of asthma in the swiss SAPALDIA Study [Text] / A. T. Gian // J. Asthma. — 2013. — Vol. 50 (2). — P. 147–154.
8. Hallstrand, T. S. Genetic pleiotropy between asthma and obesity in a community-based sample of twins [Text] / T. S. Hallstrand, M. E. Fischer, M. M. Wurfel et al. // J. Allergy Clin. Immunol. — 2005. — Vol. 116 (6). — P. 1235–1241.
9. Maniscalco, M. Weight loss and asthma control in severely obese asthmatic females [Text] / M. Maniscalco, A. Zedda, S. Faraone et al. // Respir. Med. — 2008. — Vol. 102. — P. 102–108.
10. Melén, E. Genome-wide association study of body mass index in 23 000 individuals with and without asthma [Text] / E. Melén, R. Granell, M. Kogevinas et al. // Clin. Exp. Allergy. — 2013. — Vol. 43 (4). — P. 463–474.
11. Mosen, D. M. The relationship between obesity and asthma severity and control in adults [Text] / D. M. Mosen, M. Schatz, D. J. Magid et al. // J. Allergy Clin. Immunol. — 2008. — Vol. 122 (3). — P. 507–511.
12. Murphy, A. PRKCA: a positional candidate gene for body mass index and asthma [Text] / A. Murphy, K. G. Tantisira, M. E. Soto-Quirós et al. // Am. J. Hum. Genet. — 2009. — Vol. 85 (1). — P. 87–96.
13. Nicolacakis, K. Observations on the physiological interactions between obesity and asthma [Text] / K. Nicolacakis, M. E. Skowronski, A. J. Coreno et al. // J. Appl. Physiology. — 2008. — Vol. 105 (5). — P. 1533–1541.
14. Panarelli, M. Glucocorticoid receptor polymorphism, skin vasoconstriction, and other metabolic intermediate phenotypes in normal human subjects [Text] / M. Panarelli, C. D. Holloway, R. Fraser et al. // J. Clin. End. Metab. — 1998. — Vol. 83 (6). — P. 1846–1852.
15. Pietras, T. The BclI single nucleotide polymorphism of the human glucocorticoid receptor gene h-GR/NR3C1 promoter in patients with bronchial asthma: pilot study [Text] / T. Pietras, M. Panek, D. Tworek et al. // Mol. Biol. Rep. — 2011. — Vol. 38 (6). — P. 3953–3958.
16. Rodrigo, G. J. Body mass index and response to emergency department treatment in adults with severe asthma exacerbations: a prospective cohort study [Text] / G. J. Rodrigo, V. Plaza // Chest. — 2007. — Vol. 132. — P. 1513–1519.
17. Stenius-Aarniala, B. Immediate and long term effects of weight reduction in obese people with asthma: randomised controlled study [Text] / B. Stenius-Aarniala, T. Poussa, J. Kvarnstrom et al. // BMJ. — 2000. — Vol. 320. — P. 827–832.
18. Sutherland, E. R. Body mass and glucocorticoid response in asthma [Text] / E. R. Sutherland, E. Goleva, M. Strand et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2008. — Vol. 178. — P. 682–687.
19. Van Rossum, E. F. Identification of the BclI polymorphism in the glucocorticoid receptor gene: association with sensitivity to glucocorticoids in vivo and body mass index [Text] / E. F. van Rossum, J. W. Koper, A. W. van den Beld et al. // Clin. Endocrinol. (Oxf). — 2003. — Vol. 59 (5). — P. 585–592.
20. Zhdanova, M. V. Polymorphisms in the glucocorticoid receptor in children with difficult bronchial asthma [Text] / M. V. Zhdanova, V. S. Tikhoniva, A. N. Voitovich et al. // Eur. J. Hum. Genetics. — 2008. — Vol. 16. — P. 99 p.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕНОТИПА BCL1 ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ГЛЮКОКОРТИКОИДНОГО РЕЦЕПТОРА И МАССЫ ТЕЛА

В. В. Кмита, В. Ф. Орловский

Резюме

Целью исследования была оценка эффективности лечения больных бронхиальной астмой (БА) в зависимости от генотипа по bcl1

полиморфизму гена глюкокортикоидного рецептора и индекса массы тела (ИМТ).

Материал и методы исследования. Обследовано 188 пациентов с БА и 95 практически здоровых лиц. Уровень контроля БА оценивали согласно рекомендациям GINA (2011), ИМТ — согласно критериям ВОЗ. Bcl1 полиморфизм определяли по методу Fleury I. Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы SPSS-17.

Результаты исследования. Установлено, что неконтролируемое течение БА вдвое чаще встречалось при наличии G/G генотипа в сравнении с C/G генотипом и втрое чаще — в сравнении с C/C генотипом. Анализ распределения генотипов в зависимости от дозы ингаляционных глюкокортикоидов показал, что низкую дозу получали преимущественно пациенты с C/G генотипом, а среднюю — с G/G ($p=0,001$). Частота C/C генотипов была наивысшей у пациентов с нормальной массой тела и контролем БА, а G/G — с ожирением и частичным или отсутствующим контролем заболевания.

Выводы. Установлено, что bcl1 полиморфизм гена глюкокортикоидного рецептора ассоциирован с контролем БА и ИМТ.

Ключевые слова: бронхиальная астма, bcl1 полиморфизм, глюкокортикоидный рецептор, индекс массы тела, лечение.

Научно-практический журнал «Астма и аллергия», 2015, № 1

В. В. Кмита

ГУ «Сумской государственный университет»,
40018, Украина, Сумы, ул. Санаторная, 31,
тел.: +38(099)482-95-67
e-mail: Vlady_dytko@ukr.net

EFFECTIVENESS OF BRONCHIAL ASTHMA TREATMENT DEPENDING ON THE GENOTYPE OF BCL1 GLUCOCORTICOID RECEPTOR GENE POLYMORPHISM AND BODY WEIGHT

V. V. Kmyta, V. F. Orlovskiy

Summary

The aim of the study was to evaluate the effectiveness of bronchial asthma treatment depending on the genotype of bcl1 glucocorticoid receptor gene polymorphism and body mass index.

Material and methods. 188 patients with bronchial asthma and 95 healthy individuals have been examined. The level of asthma control was assessed according to the recommendations of GINA (2011), BMI — according to the WHO criteria. Bcl1 polymorphism was determined by the method of Fleury I. Statistical analysis was performed using SPSS-17 program.

The results of the study. It was established that during uncontrolled asthma course G/G genotype occurs twice more often compare to C/G genotype and three times — in comparison with C/C genotype. Analysis of genotypes distribution depending on the dosage of inhaled glucocorticoids showed that patients with C/G genotype preferably were treated with low dose and patients with G/G genotype — middle dose ($p=0,001$). The frequency of C/C genotype was highest in patients with normal body weight and controlled bronchial asthma, and G/G — with obesity and partial or lack of control of the disease.

Conclusions. It was found that bcl1 glucocorticoid receptor gene polymorphism is associated with bronchial asthma control and body mass index.

Key words: bronchial asthma, bcl1 polymorphism, glucocorticoid receptor, body mass index, treatment.

Theoretical and practical J. «Asthma and Allergy», 2015, 1

V. V. Kmyta, MD

SI «Sumy State University»,
40018, Ukraine, Sumy, Sanatornay str., 31,
tel.: +38(099)482-95-67
e-mail: Vlady_dytko@ukr.net