

АНАЛІЗ АСОЦІАЦІЇ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІGU БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ з Arg16Gly ПОЛІМОРФНИМ ВАРІАНТОM ГЕНА β_2 -АДРЕНОРЕЦЕПТОРА

Качковська В.В. <https://orcid.org/0000-0002-9563-5425>

Приступа Л.Н. <https://orcid.org/0000-0002-6454-9831>

Сумський державний університет, Суми, Україна

vladys_dytko@ukr.net

Актуальність. Актуальність дослідження Arg16Gly поліморфізму гена β_2 -адренорецептора (β_2 -АР) зумовлена тим, що низкою досліджень доведено його роль у виникненні бронхіальної астми (БА), гіперактивності бронхів, ефективності базисного лікування. Проте дані асоціації демонструють низьку відтворюваність в різних дослідженнях, у зв'язку з чим питання про можливість клінічного застосування результатів генетичного тестування за Arg16Gly поліморфним варіантом гена β_2 -АР залишається без конкретної відповіді. Основними причинами, із-за яких клінічне значення даного поліморфізму не знаходить підтвердження у різних дослідженнях, є – гетерогенність популяції, недостатній обсяг виборок, неналежна характеристика груп порівняння.

Ціль: дослідження асоціації Arg16Gly поліморфізму гена β_2 -АР з тяжкістю перебігу БА з урахуванням віку дебюту.

Матеріал та методи. Обстежено 553 хворих на БА (І групу склали 282 хворих із пізнім дебютом астми, ІІ – 271 хворих із раннім початком) та 95 практично здорових осіб. Дослідження було схвалено Комісією з питань біоетики медичного інституту Сумського державного університету. Визначення Arg16Gly поліморфізму гена β_2 -АР (rs1042713) проводили за допомогою полімеразно-ланцюгової реакції з наступним аналізом рестрикційних фрагментів. Статистичний аналіз отриманих результатів проводили за допомогою SPSS-17 програми.

Результати. Встановлено відсутність відмінності у розподілі генотипів за Arg16Gly поліморфізмом гена β_2 -АР залежно від тяжкості перебігу БА без урахування віку дебюту ($\chi^2 = 5,14$; $p = 0,27$). Аналіз з урахуванням віку дебюту показав, що за раннього дебюту БА наявна відмінність у розподілі генотипів за даним поліморфним варіантом між хворими із тяжким та нетяжким перебігом захворювання ($\chi^2 = 14,76$; $p = 0,001$). Частота Gly/Gly генотипу була вищою у хворих із тяжким перебігом (41,4 %) порівняно із нетяжким (16,4 %), а частота Arg/Arg (32,9 %) та Arg/Gly (50,7 %) генотипів була вищою у хворих із нетяжкою астмою порівняно із тяжкою (24,3 % і 34,3 %). Не встановлено відмінностей у розподілі генотипів у хворих із пізнім дебютом залежно від тяжкості перебігу ($\chi^2 = 4,94$; $p = 0,084$).

Встановлено зростання відносного ризику розвитку тяжкого перебігу БА із раннім дебютом: вищий у 3,84 рази (95% ДІ 2,11-7,36; $p = 0,001$) в рецесивній, у 2,58 рази (95% ДІ 1,53-4,37; $p = 0,001$) у домінантній та у 2,16 рази (95% ДІ 1,56-3,04) – в адитивній моделях. У хворих із пізнім дебютом БА не виявлено зв'язку у всіх моделях успадкування.

Висновки. Розподіл генотипів за Arg16Gly поліморфізмом гена β_2 -АР залежно від тяжкості перебігу БА без урахування віку дебюту не відрізняється. Урахування віку дебюту БА дозволило встановити відмінності у розподілі генотипів за даним поліморфним варіантом між хворими із тяжким та нетяжким перебігом захворювання за наявності ранньої астми ($p = 0,001$). Частота Gly/Gly генотипу була вищою у хворих із тяжким порівняно із нетяжким перебігом. За наявності пізньої БА відмінностей не встановлено ($p = 0,084$). Носійство алеля Gly у гетерозигот та гомозигот підвищує ризик розвитку БА лише із раннім дебютом.

Ключові слова: бронхіальна астма, дебют, тяжкість перебігу, Arg16Gly поліморфний варіант, β_2 -адренергічний receptor

Актуальність. Відомо, що структура генетичних чинників бронхіальної астми (БА) залежно від віку її дебюту частково відрізняється. Дослідження загальногеномних асоціацій, які є специфічними для фенотипів ранньої та пізньої БА, дозволило продемонструвати 123 незалежні асоціації для астми із раннім дебютом та 56 – із пізнім, серед яких 37 частково співпадали [1, 2]. Диференційований підхід до вивчення геномних асоціацій з віком початку захворювання може допомогти в ідентифікації варіантів ризику виникнення певного фенотипу захворювання, що загалом допоможе зрозуміти відмінності у патофізіології між ранньою та пізньою БА, особливості клінічного перебігу та підходи до лікування.

Наш вибір щодо дослідження Arg16Gly поліморфізму гена β_2 -адренорецептора (β_2 -АР) зумовлений

тим, що низкою досліджень доведено його роль у виникненні БА, гіперактивності бронхів, ефективності базисного лікування. Проте дані асоціації демонструють низьку відтворюваність в різних дослідженнях, у зв'язку з чим питання про можливість клінічного застосування результатів генетичного тестування за Arg16Gly поліморфним варіантом гена β_2 -АР залишається без конкретної відповіді. Основними причинами, із-за яких клінічне значення даного поліморфізму не знаходить підтвердження у різних дослідженнях, є – гетерогенність популяції, недостатній обсяг виборок, неналежна характеристика груп порівняння [3,4].

Ціль: доповнення сучасних знань про роль генетичних чинників не лише у виникненні БА, а і про їх асоціацію з тяжкістю перебігу захворювання. Зважаючи на фенотипові відмінності хворих на БА, які

залежать від віку дебюту захворювання, ми провели аналіз можливої асоціації Arg16Gly поліморфізму гена β_2 -АР з тяжкістю перебігу загалом у хворих на БА та з урахуванням віку її початку.

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ

Обстежено 553 хворих на БА, які попередньо підписали інформовану згоду на участь у дослідженні. Контрольну групу склали 95 практично здорових осіб без наявності в індивідуальному та сімейному анамнезі симптомів БА або іншого бронхобструктивного захворювання, симптомів алергії та атопії. Діагноз БА, тяжкість перебігу, ступінь контролю встановлювали згідно із рекомендаціями GINA-2016 та її наступних версій та Наказу МОЗ України № 868 від 08.11.2013 р. Функцію зовнішнього дихання вивчали за допомогою діагностичного комплексу «Кардіоплюс» (Україна). Пацієнтів розподілено на дві клінічні групи залежно від віку дебюту БА. До I групи увійшло 282 хворих із пізнім дебютом астми (фенотип пізньої астми), до II групи – 271 хворий із раннім початком (фенотип ранньої астми). Дослідження було схвалено Комісією з питань біоетики медичного інституту Сумського державного університету. Визначення Arg16Gly поліморфізму гена β_2 -АР (rs1042713) проводили за допомогою полімеразно-ланцюгової реакції з наступним аналізом рестрикційних фрагментів. Статистичний аналіз отриманих результатів проводили за допомогою SPSS-17 програми. Для порівняння розподілу генотипів у дослідних групах застосовували χ^2 -критерій Пірсона. Для встановлення ризику розвитку БА розраховували відношення шансів (ВШ) та 95% довірчий інтервал (ДІ) для домінантної, рецесивної, наддомінантної та адитивної моделей успадкування. Їх релевантність оцінювали за допомогою інформаційного критерію Акайке. Всі тести були двобічними, значення $P < 0,05$ вважали статистично значущими.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Нами попередньо було визначено, що розподіл Arg/Arg, Arg/Gly, Gly/Gly генотипів за Arg16Gly полі-

морфізмом у групі контролю становив 44,2 %, 40,0 %, 15,8 % та 31,3; 45,7 та 23,0 %, відповідно, серед хворих на БА ($\chi^2 = 6,59$; $p = 0,037$). Отримані результати дослідження частоти генотипів за Arg16Gly поліморфізмом гена β_2 -АР залежно від тяжкості перебігу БА наведені у таблиці 1.

Проведений аналіз розподілу генотипів за Arg16Gly поліморфізмом гена β_2 -АР залежно від тяжкості перебігу БА продемонстрував відсутність статистично вірогідної відмінності ($p=0,27$). Це стало підставою для подальшого статистичного аналізу для дослідження асоціації даного поліморфного варіанту гена β_2 -АР із тяжкістю перебігу БА у хворих залежно від часу дебюту. Результати проведеного аналізу частоти генотипів за Arg16Gly поліморфізмом гена β_2 -АР залежно від тяжкості перебігу БА у хворих із раннім та пізнім її дебютом наведено у табл. 2.

Аналіз розподілу генотипів за Arg16Gly поліморфізмом гена β_2 -АР залежно від тяжкості перебігу засвідчив наявність вірогідної відмінності між хворими на тяжку та нетяжку БА із раннім дебютом ($p = 0,001$). Показано, що частота Gly/Gly генотипу булавищою у хворих із тяжким перебігом (41,4 %) порівняно із нетяжким (16,4 %), а частота Arg/Arg (32,9 %) та Arg/Gly (50,7 %) генотипів була вищою у хворих із нетяжкою астмою порівняно із тяжкою (24,3 % і 34,3 %). Поряд із цим, не встановлено вірогідних відмінностей у розподілі генотипів у хворих із пізнім дебютом залежно від тяжкості перебігу ($p = 0,084$). Проте, частота носіїв гомозигот за основним алелем за нетяжкого перебігу була вищою порівняно із тяжким, а гетерозигот та гомозигот за мінорним алелем вища за наявності тяжкого перебігу астми на рівні тенденцій.

Для підтвердження зв'язку Arg16Gly поліморфізму гена β_2 -АР із тяжкістю перебігу астми проведено визначення відносного ризику розвитку тяжкого перебігу БА із раннім та пізнім дебютом залежно від генотипів за Arg16Gly поліморфізмом гена β_2 -АР (табл. 3).

Розрахунок відносного ризику у рамках адитивної моделі (носійство алеля Gly16 – гетерозиготи та гомозиготи за мінорним алелем) порівняно із гомозиготами за основним алелем підвищує ризик

Таблиця 1

Розподіл генотипів за Arg16Gly поліморфізмом гена β_2 -адренергічного рецептора залежно від тяжкості перебігу бронхіальної астми

rs 1042713 Генотипи	Перебіг бронхіальної астми					
	Легкий, n = 88		Середньої тяжкості, n = 175		Тяжкий, n = 290	
	N	%	n	%	n	%
Arg/Arg	32	36,4	44	25,1	97	33,4
Arg/Gly	39	44,3	88	50,3	126	43,4
Gly/Gly	17	19,3	43	24,6	67	23,2
$\chi^2 = 5,14$; $p = 0,27$						

Таблиця 2

Частота генотипів за Arg16Gly поліморфізмом гена β_2 -адренергічного рецептора у хворих на бронхіальну астму залежно від віку дебюту та тяжкості перебігу

rs 1042713 Генотипи:	Ранній дебют			
	Нетяжкий перебіг, n = 73		Тяжкий перебіг БА, n = 198	
	n	%	n	%
Arg/Arg	24	32,9	48	24,3
Arg/Gly	37	50,7	68	34,3
Gly/Gly	12	16,4	82	41,4
$\chi^2 = 14,76; p = 0,001$				
rs 1042713 Генотипи	Пізній дебют			
	Нетяжкий перебіг, n = 191		Тяжкий перебіг, n = 91	
	n	%	n	%
Arg/Arg	73	38,2	28	30,8
Arg/Gly	101	52,9	47	61,6
Gly/Gly	17	8,9	16	17,6

Таблиця 3

Ризик розвитку тяжкого перебігу бронхіальної астми залежно генотипів за Arg16Gly поліморфізмом гена β_2 -адренергічного рецептора та віку дебюту

Ранній дебют				
Модель	P _{спост}	ВІШ _{спост} (95 % ДІ)	ІКА	
Домінантна	0,001	2,58 (1,53 – 4,37)	25,6	
Рецесивна	0,001	3,84 (2,11 – 7,36)	21,16	
Наддомінантна	0,38	0,8 (0,48 – 1,32)	41,5	
Адитивна	0,001	2,16 (1,56 – 3,04)	19,72	
Пізній дебют				
Домінантна	0,06	1,78 (0,98 – 3,28)	17,58	
Рецесивна	0,74	1,14 (0,52 – 2,48)	21,07	
Наддомінантна	0,11	1,6 (0,9 – 2,88)	18,63	
Адитивна	0,14	1,36 (0,9 – 2,06)	19,01	

розвитку тяжкого перебігу БА із раннім дебютом в 2,16 рази ($p = 0,001$). За наявності рецесивної моделі (носійство алеля Gly16 – гомозиготи за мінорним алелем) порівняно із гомозиготами за основним алелем підвищений ризик розвитку БА із раннім дебютом у 3,84 рази ($p = 0,001$). При порівнянні гомозигот за основним алелем та носіїв рецесивного алеля (гетерозиготи та гомозиготи) були виявлено достовірне підвищення ризику розвитку тяжкого перебігу у 2,58 рази ($p = 0,001$). Аналіз отриманих результатів у хворих на БА із пізнім дебютом захворювання показує відсутність зв'язку у всіх моделях успадкування.

Відомо, що фенотипування БА ґрунтувалося в основному на клінічних змінних, однак, ідентифікація клінічних фенотипів допомогла виявити генетичну гетерогенність захворювання [5]. Передбачають, що загальні генетичні чинники і, відповідно, загальні механізми беруть участь у формуванні певних фенотипів за-

хворювання, зокрема, клінічних особливостей перебігу та його тяжкості. Тому метою нашого дослідження був аналіз можливої асоціації Arg16Gly поліморфізму гена β_2 -АР з тяжкістю перебігу загалом у хворих на БА та з урахуванням фенотипу ранньої та пізньої БА. Отримані результати демонструють не лише вищу частоту Gly/Gly генотипу у хворих із раннім дебютом порівняно із хворими із пізнім дебютом БА, а і вірогідне підвищення ризику розвитку ранньої астми у рамках рецесивної, адитивної та домінантної моделей успадкування. Таким чином, носійство Gly алеля, як у гетерозигот, так і у гомозигот, асоційоване із підвищенням ризику розвитку ранньої БА на противагу пізній БА, і асоційоване із тяжким перебігом ранньої БА.

Отримані нами результати частково узгоджуються із даними інших досліджень. Так, результати більшості попередніх досліджень не показали зв'язку Arg16Gly поліморфізму гена β_2 -АР із БА у різних етнічних групах [6, 7, 8], але довели асоціацію

з окремими фенотипами БА [7, 9]. У дослідженні Contopoulos-Ioannidis D.G. (2005) доведено в роботі Национального, що алель Gly16 не сприяє виникненню БГР та схильності до БА в цілому, проте був асоційований із нічною БА (ВШ 2,20; 95 % ДІ 1,56 –3,11) і з тяжкою БА (ВШ 1,42; 95 % ДІ 1,04-1,94). При цьому повідомляється, що Gly16 гомозиготи мали вищий ризик нічної астми у 5,15 рази (95 % ДІ 2,44-10,84) і у 2,84 рази астми із тяжким перебігом (95 % ДІ 1,62-4,96) порівняно із Arg16 гомозиготами [7]. Цей зв’язок 16Gly алеля із тяжкою та нічною астмою підтверджено також у мексиканців, сіканцев, у тайвансьців і индивідовів європейсько-тайванськів і європеоїдів проходження, проживаючих в США, а також, які проживають у США, у європеоїдів із Нової Зеландії [11, 15-19]. [9, 10, 11]. Результати, отримані у нашому дослідженні, також демонструють зростання ризику розвитку тяжкої БА із раннім дебютом. Дослідження, проведене у білоруській популяції, доводить зростання ризику атопічних захворювань у носіїв алеля 16Gly поліморфного варіанту Arg16Gly гена β_2 -АР [12]. Підтвердженням ролі 16Gly алеля у розвитку алергопатології є результати дослідження у російській популяції, які показали, що носійство Gly16Gly генотипу за даним поліморфізмом у хворих на БА підвищувало ризик еозинофілії периферичної крові та сприяло формуванню фенотипу атопічного захворювання [13]. Асоціація 16Gly алеля із вмістом еозинофілів периферичної крові у даному досліджені може частково пояснити отримані нами результати щодо підвищення ризику розвитку БА із раннім дебютом у гомозигот за мінорним алелем порівняно із гомозиготами за основним алелем, оскільки для ранньої астми є характерним переважно еозинофільний тип запалення дихальних шляхів [14]. Таким чином, носійство Gly алеля, як в гетерозигот, так і в гомозигот, вірогідно підвищує відносний ризик розвитку алергічного запалення та ранньої БА на противагу пізній БА. Поясненням цьому можуть бути результати дослідження UK Biobank, яке показало, що однонуклеотидні поліморфізми, які впливають на молекулярні механізми, що лежать в основі алергії, пояснюють вищий ризик виникнення ранньої астми порівняно із пізньою [1]. Тому поглиблене вивчення механізмів патогенезу та генетичних чинників, що зумовлюють виникнення захворювання у дорослих і дітей, та їх зв’язку із тяжкістю перебігу допоможе розробити нові стратегії прогнозування виникнення астми, тяжкості її перебігу, лікування та профілактики.

ВИСНОВКИ

1. Встановлено відсутність відмінності у розподілі генотипів за Arg16Gly поліморфізмом гена β_2 -АР залежно від тяжкості перебігу БА без урахування віку дебюту ($p = 0,27$).

2. За наявності раннього дебюту БА засвідчено наявність відмінності між хворими на тяжку та нетяжку БА у розподілі генотипів за даним поліморфним варіантом ($p = 0,001$). Частота Gly/Gly генотипу була вищою у хворих із тяжким перебігом (41,4 %) порівняно із нетяжким (16,4 %), а частота Arg/Arg (32,9 %) та Arg/Gly (50,7 %) генотипів була вищою у хворих із нетяжкою астмою порівняно із тяжкою (24,3 % і 34,3 %). Не встановлено відмінностей у розподілі генотипів у хворих із пізнім дебютом залежно від тяжкості перебігу ($p = 0,084$).

3. Відносний ризик розвитку тяжкого перебігу БА із раннім дебютом вищий у 3,84 рази в рецесивній, у 2,58 рази – у домінантній та у 2,16 рази – в адитивній моделі. У хворих із пізнім дебютом БА встановлено відсутність зв’язку у всіх моделях успадкування.

У авторів дослідження немає конфлікту інтересів, дослідження фінансувалось за власний кошт.

REFERENCES

1. Ferreira MA, Mathur R, Vonk JM, Szwajda A, Brumpton B, et al. Genetic Architectures of Childhood and Adult Onset Asthma Are Partly Distinct. *Am J Hum Genet.* 2019;104(4):665-684. DOI: 10.1016/j.ajhg.2019.02.022
View at: Publisher site: [https://www.cell.com/ajhg/fulltext/S0002-9297\(19\)30067-9](https://www.cell.com/ajhg/fulltext/S0002-9297(19)30067-9)
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30929738/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6451732/>
2. Yates AD, Achuthan P, Akanni W, Allen J, Alvarez-Jarreta J, et al. Ensembl 2020. *Nucleic Acids Res.* 2020;8(48):D682-D688. DOI: 10.1093/nar/gkz966
View at: Publisher site: <https://academic.oup.com/nar/article/48/D1/D682/5613682>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31691826/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7145704/>
3. Slob EM, Vijverberg SJ, Palmer CN, et al. Pharmacogenetics of inhaled long-acting beta₂-agonists in asthma: a systematic review. *Pediatric Allergy and Immunology.* 2018;29(7):705-14. DOI: 10.1111/pai.12956
View at: Publisher site: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/pai.12956>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29992699/>
4. Zhang E, Levin AM, Williams LK. How does race and ethnicity effect the precision treatment of asthma? Expert Review of Precision Medicine and Drug Development. Taylor & Francis. 2019;4(6):337-56. DOI: 10.1080/23808993.2019.1690396
View at: Publisher site: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/23808993.2019.1690396>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33015363/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7531627/>
5. Siroux V, González JR, Bouzigon E, et al. Genetic heterogeneity of asthma phenotypes identified by a clustering approach. *European Respiratory Journal.* 2019;53(1):1802320. DOI: 10.1190/erj.2018-02320
View at: Publisher site: <https://erj.erspublications.org/doi/abs/10.1190/erj.2018-02320>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30929738/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7145704/>

- spiratory Journal. 2014;43(2):439-452. DOI: 10.1183/09031936.00032713
View at: Publisher site: <https://erj.ersjournals.com/content/43/2/439>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24311777/>
6. Liang SQ, Chen XL, Deng JM, Wei X, Gong C, Chen ZR, et al. Beta-2 adrenergic receptor (ADRB2) gene polymorphisms and the risk of asthma: a meta-analysis of case-control studies. PLoS One. 2014;9(8):1054-1058. DOI: 10.1371/journal.pone.0104488.
View at: Publisher site: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0104488>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25111792/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4128804/>
7. Contopoulos-Ioannidis DG, Manoli EN, Ioannidis JP. Meta-analysis of the association of beta2-adrenergic receptor polymorphisms with asthma phenotypes. J Allergy Clin Immunol. 2005;115(5):963-72. DOI: 10.1016/j.jaci.2004.12.1119
View at:
Publisher site: [https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(05\)00011-4/fulltext](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(05)00011-4/fulltext)
PubMed Central: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15867853/>
8. Guo X., Zheng H., Mao C., Guan E, Si H. An association and meta-analysis study of 4 SNPs from beta-2 adrenergic receptor (ADRB2) gene with risk of asthma in children. Asian Pac J Allergy Immunol. 2016;34(1):11-20. DOI: 10.12932/AP0597.34.1.2016
View at: PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26994621/>
9. Turner S., Francis B, Vijverberg S, Pino-Yanes M. et al. Pharmacogenomics in Childhood Asthma Consortium. Childhood asthma exacerbations and the Arg16 β 2-receptor polymorphism: A meta-analysis stratified by treatment. J Allergy Clin Immunol. 2016;138(1):107-113. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.10.045
View at: Publisher site: [https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(15\)01734-0/fulltext](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(15)01734-0/fulltext)
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26774659/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4931969/>
10. Holloway JW, Dunbar PR, Riley GA, Sawyer G M, Fitzharris PF, Pearce N, Gros GSL, Beasley R. Association of beta2-adrenergic receptor polymorphisms with severe asthma. Clin Exp Allergy. 2000;30(8):1097-1103. DOI: 10.1046/j.1365-2222.2000.00929.x.
View at
Publisher site: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1046/j.1365-2222.2000.00929.x>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10931116/>
11. Santillan AA, Camargo CA, Ramirez-Rivera A, et al. Association between b2-adrenoceptor polymorphisms and asthma diagnosis among Mexican adults. J Allergy Clin Immunol. 2003;112:1095-1100. DOI: 10.1016/j.jaci.2003.09.029
View at: Publisher site: [https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(03\)02366-2/fulltext](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(03)02366-2/fulltext)
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14657864/>
12. Chakova NN., Volovyk NO., Nyiazova SS., Belyaeva L.M., Mikulchik N.V., Buza D.V., Mytko Yu.A. [The role of polymorphic loci Arg16Gly and Gln27Glu of the Adrb2 gene in the pathogenesis of atopic diseases in children of Belarus]. Ymmunopatolohiya, Allerholohiya, Ynfektolohiya. 2017;3:30-35. [in Russian].
View at: Publisher site: <http://www.immunopathology.com/ru/article.php?carticle=863>
Elibrary: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32423895>
13. Myronova ZhA., Trofymov VY., Yanchyna ED., Dubina M.V., Ulitina A.S. [Association of beta2-adrenergic receptor gene variants (ADRB2) and bronchial asthma]. Problemy klynycheskoi medytsyny. 2009;1(19):58-61. [in Russian].
View at: Cyberleninka: <https://cyberleninka.ru/article/n/assotsiatsiya-allelnyh-variantov-gln27glu-gena-beta2-adrenorezeptora-adrb2-s-bronhialnoy-astmoy-v-zavisimosti-ot-stepeni-tyazhesti>
14. Azim A, Freeman A, Lavenu A., Mistry H, Haitchi HM, Newell C, Cheng Y, Thirlwall Y, Harvey M, Barber C, Pontoppidan K, Dennison P, Arshad H, Djukanovic R, Howarth P, Kurukulaaratchy RJ. New perspectives on difficult asthma: sex and age of asthma-onset based phenotypes. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020;8(10):3396-3406.e4. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.05.053
View at: Scopus: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2213219820305948?via%3Dihub>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32544545/>

Article history

Received: 23.03.2021
Revision requested: 19.04.2021
Revision received: 01.06.2021
Accepted: 24.06.2021
Published: 30.06.2021

АНАЛИЗ АССОЦИАЦИИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ С Arg16Gly ПОЛИМОРФНЫМ ВАРИАНТОМ ГЕНА β 2-АДРЕНОРЕЦЕПТОРА

Качковская В.В., Приступа Л.Н.

Сумський державний університет, Суми, Україна

vlady_dytko@ukr.net

Актуальність. Актуальність дослідження Arg16Gly поліморфізма гена β 2-аренорецепторів (β 2-АР) обумовлена тем, що рядом досліджень доказана його роль в появі бронхиальної астми (БА), гіперактивності бронхів, ефективності базисного лікування. Однак дані асоціації демонструють низьку воспроизводимість в різних дослідженнях, в зв'язку з чим питання про можливість клінічного застосування результатів генетичного тестування за Arg16Gly поліморфним варіантом гена β 2-АР залишається без конкретного відповіді. Основними причинами, з-за яких клінічне значення цього поліморфізму не виявляється в різних дослідженнях, є гетерогенітет популяції, недостаточний обсяг вибірок, недобре характеризація груп порівняння.

Цель: дослідження асоціації Arg16Gly поліморфізма гена β 2-АР з тяжістю течения БА з урахуванням віку дебюту.

Матеріал и методы. Обслідувано 553 хворих на БА (I групу складали 282 пацієнти з позднім дебютом астми, II – 271 пацієнт з раннім початком) і 95 здоровоїх осіб. Дослідження було затверджене Комісією з питань біоетики медичного інституту Сумського державного університета. Опреділення Arg16Gly поліморфізма гена β 2-АР (rs1042713) проводили з допомогою полімеразної ланцюгової реакції з наступним аналізом рестрикційних фрагментів. Статистичний аналіз отриманих результатів проводили з допомогою SPSS-17 програми.

Результаты. Установлено відсутність розрізняючих відмінностей в розподілі генотипів за Arg16Gly поліморфізмом гена β 2-АР в залежності від тяжісті течения БА без урахування віку дебюту ($\chi^2 = 5,14$; $p = 0,27$). Аналіз з урахуванням віку дебюту показав, що при ранньому дебюті БА є розрізняючі відмінності в розподілі генотипів по даним поліморфним варіантам між хворими з тяжілим і нетяжілим течением захворювання ($\chi^2 = 14,76$; $p = 0,001$). Частота Gly / Gly генотипа була вища у хворих з тяжілим течением (41,4%) порівняно з нетяжілим (16,4%), а частота Arg / Arg (32,9%) і Arg / Gly (50,7%) генотипів була вища у хворих з нетяжілим астмой порівняно з тяжелою (24,3% і 34,3%). Не установлено розрізняючих відмінностей в розподілі генотипів у хворих з позднім дебютом в залежності від тяжісті течения ($\chi^2 = 4,94$; $p = 0,084$).

Установлено зростання ризику розвитку тяжелого течения БА з раннім дебютом – вище в 3,84 раза (95% ДІ 2,11-7,36; $p = 0,001$) в рецесивній, в 2,58 раза (95% ДІ 1,53-4,37; $p = 0,001$) в домінантній і в 2,16 раза (95% ДІ 1,56-3,04) – в аддитивній моделі. У хворих з позднім дебютом БА не виявлено зв'язків во всіх моделях спадкоємства.

Выводы. Распределение генотипов по Arg16Gly полиморфизмам гена β 2-АР в зависимости от тяжести течения БА без учета возраста дебюта не отличалось. Учет возраста дебюта БА позволил установить различия в распределении генотипов по данным полиморфным варинатам между больными с тяжелым и нетяжелым течением заболевания при наличии ранней астмы ($p = 0,001$). Частота Gly / Gly генотипа была выше у больных с тяжелым течением (41,4%) по сравнению с нетяжелым (16,4%), а частота Arg / Arg (32,9%) и Arg / Gly (50,7%) генотипов была выше у больных с нетяжелым астмой по сравнению с тяжелой (24,3% и 34,3%). Не установлено различий в распределении генотипов у больных с поздним дебютом в зависимости от тяжести течения ($\chi^2 = 4,94$; $p = 0,084$).

Ключевые слова: бронхиальная астма, дебют, тяжесть течения, Arg16Gly полиморфный варіант, β 2-аренорецепторов

ANALYSIS OF THE ASSOCIATION OF BRONCHIAL ASTHMA CLINICAL COURSE WITH Arg16Gly POLYMORPHIC VARIANT IN THE β 2-ADRENOCEPTOR GENE

Kachkovska V.V., Prystupa L.N.

Sumy State University, Sumy, Ukraine

vlady_dytko@ukr.net

Relevance. The relevance of the study of Arg16Gly polymorphism of the β 2-adrenoceptor (β 2-AR) gene is due to the fact that a number of studies have proven its role in the development of bronchial asthma (BA), bronchial hyperactivity, the effectiveness of basic treatment. However, these associations show low reproducibility in various studies, so the question of the possibility of clinical application of the results of genetic testing for Arg16Gly polymorphic variant of the β 2-AR gene remains unanswered. The main reasons why the clinical significance of this polymorphism is not confirmed in various studies are - population heterogeneity, insufficient sample size, improper characterization of comparison groups.

Objective: to study the association of Arg16Gly polymorphism in the β 2-adrenoceptor gene with BA clinical course taking into account the age of onset.

Materials and methods. We examined 553 BA patients (group I included 282 patients with late-onset asthma and group II included 271 patients with early-onset asthma) and 95 apparently healthy individuals. The study has been approved by the Bioethics Committee of Medical Institute of Sumy State University. Arg16Gly polymorphism in the β 2-AR gene (rs1042713) was determined using polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism analysis. Statistical analysis of obtained results was performed using SPSS-17 program.

Results. There was no significant difference in the distribution of genotypes for Arg16Gly polymorphism in the β 2-AR gene depending on asthma severity with no regard for the age of onset ($\chi^2 = 5,14$; $p = 0,27$). With regard for the age of onset, we found out that

early-onset BA was linked to a difference in genotype distribution for this polymorphic variant in patients with severe and non-severe course ($\chi^2 = 14.76$; $p = 0.001$). The frequency of Gly/Gly genotype was higher in patients with severe course (41.4%) as compared to patients with mild course (16.4%), while the frequency of Arg/Arg (32.9%) and Arg/Gly (50.7%) genotypes was higher in patients with mild asthma as compared to patients with severe course (24.3% and 34.3%). There was no significant difference in the distribution of genotypes in patients with late-onset asthma with regard to course severity ($\chi^2 = 4.94$; $p = 0.084$).

The relative risk of severe course for early-onset asthma was 3.84 times higher (95% CI 2.11–7.36; $p = 0.001$) in the recessive model, 2.58 times higher (95% CI 1.53–4.37, $p = 0.001$) in the dominant model, and 2.16 times (95% CI 1.56–3.04) higher in the additive model. In patients with late-onset asthma, no association was found in all models.

Conclusions. There was no significant difference in the distribution of genotypes for Arg16Gly polymorphism in the $\beta 2$ -AR gene depending on asthma severity with no regard for the age of onset. When adjusted for the age of onset, the analysis revealed a difference in genotype distribution for this polymorphic variant in patients with severe and non-severe course having early-onset BA ($p = 0.001$). The frequency of Gly/Gly genotype was higher in patients with severe course as compared to patients with mild course. For patients with late-onset asthma, no differences were found ($p = 0.084$). Heterozygous and homozygous Gly allele carriers have a higher risk of early-onset asthma only.

Keywords: bronchial asthma, onset, course severity, Arg16Gly polymorphism, $\beta 2$ -adrenoceptor