

УДК 616.248:616-053.4/-071:613.24]574.22

DOI: 10.36604/1998-5029-2022-85-56-64

ОЦЕНКА ВОВЛЕЧЕННОСТИ ПОЛИМОРФИЗМА rs1801282 ГЕНА *PPARG2* В ПАТОГЕНЕЗ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ С ОЖИРЕНИЕМ У ДЕТЕЙ

Р.С.Телепнева¹, Г.П.Евсеева¹, Е.Б.Наговицына¹, Е.Н.Супрун^{1,2}, Н.И.Халецкая¹, С.В.Супрун¹,
О.А.Лебедько¹

¹Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства, 680022, г. Хабаровск, ул. Воронежская 49, корп. 1

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный государственный медицинский университет», 680000, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35

РЕЗЮМЕ. Введение. Особенности клинического течения бронхиальной астмы (БА) у детей с ожирением позволили выделить особый фенотип, когда наличие и выраженность ожирения определяют более тяжелое течение БА и худший ответ на терапию астмы. БА, как и ожирение, признаны классическим примером мультифакториальных заболеваний, в основе которых лежит достаточно сложная генная сеть. Исследование генетической основы обоих этих сложных признаков и привязка их к фенотипу БА должно способствовать нашему пониманию общей генетической основы данных патологических расстройств. **Цель.** Оценка клинико-генетической значимости полиморфизма rs1801282 гена *PPARG2* (34C>G, p.Pro12Ala) у детей с БА и ожирением. **Материалы и методы.** Обследован 161 ребенок с БА, из них 59 пациентов с ожирением 1-3 ст. Обследование включало общеклинические, функциональные, инструментальные методы. Уровень контроля БА определяли согласно критериям GINA (2018). Исследование полиморфизмов гена проводили методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. **Результаты.** Анализ частот полиморфизма гена *PPARG2* у детей с БА не выявил различий с контрольной группой здоровых лиц. У 61% детей с БА и ожирением отсутствовал контроль над заболеванием, что ассоциировалось с аллелью G (ОШ 2,4 [95% ДИ: 1,09–5,30], $p=0,0281$). Выявлено повышение активности лактатдегидрогеназы и снижение мембранного потенциала митохондрий в лимфоцитах периферической крови у детей с генотипом GG, что может опосредованно влиять на уровень контроля заболевания. **Заключение.** Коморбидность БА и ожирения у детей влияет на контроль заболевания. Это проявляется через иммунные механизмы, играющие ключевую роль в энергетическом гомеостазе и дисфункции митохондрий иммунокомпетентных клеток крови. Маркером отсутствия контроля над заболеванием у детей БА с ожирением может являться G-аллель гена *PPARG2*. Патогенетическое значение данного полиморфизма требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: бронхиальная астма, ожирение, дети, генетический полиморфизм, *PPARG2*.

EVALUATION OF THE INVOLVEMENT OF *PPARG2* GENE rs1801282 POLYMORPHISM IN THE PATHOGENESIS OF BRONCHIAL ASTHMA WITH OBESITY IN CHILDREN

R.S.Telepneva¹, G.P.Evseeva¹, E.B.Nagovitsyna¹, E.N.Suprun^{1,2}, N.I.Khaletskaya¹, S.V.Suprun¹, O.A.Lebedko¹

¹Khabarovsk Branch of the Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection, 49/1 Voronezhskaya Str., Khabarovsk, 680022, Russian Federation

Контактная информация

Регина Сергеевна Телепнева, научный сотрудник группы медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка, Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства, 680022, Россия, г. Хабаровск, ул. Воронежская 49, корп. 1. E-mail: pupykin84@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Regina S. Telepneva, MD, Staff Scientist of the Group of Health and Environmental Problems of Mother and Child Health, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection, 49/1 Voronezhskaya Str., Khabarovsk, 680022, Russian Federation. E-mail: pupykin84@mail.ru

Для цитирования:

Телепнева Р.С., Евсеева Г.П., Наговицына Е.Б., Супрун Е.Н., Халецкая Н.И., Супрун С.В., Лебедько О.А. Оценка вовлеченности полиморфизма rs1801282 гена *PPARG2* в патогенез бронхиальной астмы с ожирением у детей // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2022. Вып.85. С.56–64. DOI: 10.36604/1998-5029-2022-85-56-64

For citation:

Telepneva R.S., Evseeva G.P., Nagovitsyna E.B., Suprun E.N., Khaletskaya N.I., Suprun S.V., Lebed'ko O.A. Evaluation of the involvement of *PPARG2* gene rs1801282 polymorphism in the pathogenesis of bronchial asthma with obesity in children. Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration 2022; (85):56–64 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2022-85-56-64

²Far Eastern State Medical University, 35 Murav'eva-Amurskogo Str., Khabarovsk, 680000, Russian Federation

SUMMARY. Introduction. Features of the clinical course of bronchial asthma in children with obesity made it possible to identify a special phenotype, when the presence and severity of obesity determine a more severe course of asthma and a worse response to asthma therapy. Asthma, like obesity, is recognized as a classic example of multifactorial diseases, which are based on a rather complex gene network. Studying the genetic basis of both of these complex traits and linking them to the asthma phenotype should contribute to our understanding of the overall genetic basis of these pathological disorders. **Aim.** Evaluation of the clinical and genetic significance of the rs1801282 polymorphism of the *PPARG2* gene (34C>G, p.Pro12Ala) in children with asthma and obesity. **Materials and methods.** 161 children with asthma were examined, including 59 patients with obesity 1-3 degrees. The examination included general clinical, functional, instrumental methods. The level of asthma control was determined according to the GINA criteria (2018). The study of gene polymorphisms was carried out by the real-time polymerase chain reaction. **Results.** An analysis of the frequencies of the *PPARG2* gene polymorphism in children with bronchial asthma did not reveal any differences from the control group healthy people. In 61% of children with asthma and obesity, there was no control over the disease, which was associated with the G allele (OR 2.4 [95% CI: 1.09–5.30], $p=0.0281$). An increase in the activity of lactate dehydrogenase and a decrease in the membrane potential of mitochondria in peripheral blood lymphocytes in children with the GG genotype were revealed, which may indirectly affect the level of disease control. **Conclusion.** The comorbidity of asthma and obesity in children affects the control of the disease. This manifests itself through immune mechanisms that play a key role in energy homeostasis and mitochondrial dysfunction of immunocompetent blood cells. The G-allele of the *PPARG2* gene can be a marker of the lack of control over the disease in obese children with asthma. The pathogenetic significance of this polymorphism requires further study.

Key words: asthma, obesity, children, genetic polymorphism, PPARG.

Бронхиальная астма (БА) – одно из самых распространенных хронических заболеваний легких у детей. Общеизвестно, что БА неоднородна в отношении основных клинических и воспалительных фенотипов [1]. Поэтому, наряду с изучением основного механизма развития БА стали привлекать внимание причины, усугубляющие риск развития болезни и частоту обострений. К числу таких факторов относятся данные о том, что увеличивается число пациентов, страдающих одновременно астмой и ожирением [2]. Предполагается, что ожирение увеличивает риск возникновения БА и изменяет астму в сторону более трудно контролируемого фенотипа, что делает необходимой разработку специального терапевтического подхода при лечении больных с особым феноменом «астма-ожирение» [3, 4].

Установлено принципиальное отличие гиперплазии жировой ткани у детей и взрослых при ожирении: у детей до 12 лет адипоциты способны к делению и увеличение объема жировых тканей дополняется увеличением их числа. Предполагается, что это одна из причин наличия тяжелых неконтролируемых, резистентных к терапии форм БА у людей, страдающих ожирением с детства и даже умеренное увеличение веса повышает риск развития астмы у детей (ОШ 1,98 [95% ДИ: 0,71–5,52]) [5].

БА и ожирение признаны классическими примерами мультифакториальных заболеваний, в основе которых лежит достаточно сложная генная сеть. В настоящее время пристальное внимание исследователей уделено поиску генов предрасположенности и анализу взаимосвязи их полиморфизмов с различными компонентами данного фенотипа заболевания. Количество генов-кандидатов, которые потенциально могут влиять на различные компоненты как БА, так и ожире-

ния, очень велико. Имеются генетические составляющие, частично совпадающие у близнецов, пациентов с астмой и ожирением, в области хромосом 2p, 5q, 6p, 7p, 11q13, 12q.5,8,9, 17q21, что позволяет предположить общую генетическую предрасположенность, поиск ассоциаций которых продолжается [4, 6].

По мнению многих исследователей, общность патогенеза синтропных полиморбидных заболеваний основана на единстве звеньев измененных метаболических сетей, носит универсальный характер и соответствует основным принципам общей патологии и системной биологии, и улучшение одного состояния приводит к улучшению сопутствующего заболевания [7].

Одним из ключевых регуляторов метаболизма являются пероксисомы (PPAR) – клеточные структуры, которые служат основным звеном, адаптирующим гомеостаз на клеточном и тканевом уровне. Все изоформы PPAR в основном экспрессируются в жировой ткани, легочном эпителии, эндотелии, дендритных клетках, эозинофилах, фибробластах и макрофагах, и играют важную роль в регуляции клеточного гомеостаза и энергетического обмена, в том числе в гомеостазе бронхолегочной системы [8].

Гамма-рецептор, активируемый пролифератором пероксисом (PPAR- γ) – белок, который локализуется в хромосоме 3p25 и кодируется геном *PPARG* (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-Gamma). Полиморфизм rs1801282 (также известный как p.Pro12Ala) представляет собой миссенс-вариант в *PPARG2*, приводящий к замене пролина на аланин с соответствующими заменами цитозина на гуанин 34C>G. G является минорным аллелем полиморфизма с частотами от 0,01 до 0,17 среди различных популяций [9]. Замена единичного нуклеотида в белковом продукте гена *PPARG2*

вызывает умеренное снижение его транскрипционной активности и адипогенного потенциала, что приводит к аномальной экспрессии гена *PPARG2* и/или дисфункции белка PPAR- γ , вызывая метаболические нарушения, дезорганизацию регулирования экспрессии воспалительных и провоспалительных генов [10].

В медицинской практике полиморфизм Pro12Ala связывают с предрасположенностью к увеличению массы тела, накоплению жировой ткани, риском развития сахарного диабета II типа и атеросклероза [11], хотя не все авторы выявляют данные ассоциации [12].

В настоящее время описывают гораздо более широкие регуляторные роли PPAR. Существуют исследования о провоспалительной роли PPAR γ , которая заключается в иницировании развития воспаления 2-го типа [13]. Сниженный уровень и снижение активности PPAR- γ приводит к усилению воспаления и иммунных реакций у пациентов [14].

Накопленные данные свидетельствуют о том, что семейство рецепторов ядерных гормонов, активируемых пролифератором пероксисом (PPAR), участвует в патогенезе астмы. Агонисты PPAR проявляют свои противовоспалительные эффекты, главным образом, путем подавления провоспалительных медиаторов и антагонизма провоспалительных функций различных типов клеток, имеющих отношение к патофизиологии астмы. Экспериментальные данные убедительно подтверждают потенциальные клинические преимущества агонистов PPAR при лечении астмы. [15]. Представляется актуальным поиск ассоциаций полиморфизма гена метаболизма липидов *PPARG2* с клиническим течением и контролем заболеванием у детей с БА и ожирением.

Цель исследования – оценка клинико-генетической значимости полиморфизма rs1801282 гена *PPARG2* (34C>G, p.Pro12Ala) у детей с БА и ожирением.

Материалы и методы исследования

Исследования проведены с учетом требований Хельсинкской декларации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования» с поправками 2013 года и нормативными документами «Правила надлежащей клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом МЗ РФ №200 от 01.04.2016. Дизайн исследования одобрен решением Этического комитета Хабаровского филиала ДНЦ ФПД – НИИ ОМИД, получено информированное согласие родителей всех детей на участие в исследовании.

Для выполнения поставленной цели в 2018-2021 гг. на базе клиники Хабаровского филиала ДНЦ ФПД – НИИ ОМИД был обследован 161 ребенок с диагнозом БА, средний возраст которых составил $12,6 \pm 0,2$ лет. Мальчиков – 88 (54,7%), девочек – 73 (45,3%). Среди больных БА 59 пациентов имели ожирение 1-3 ст. Обследование больных астмой включало общеклинические, функциональные, инструментальные методы.

Уровень контроля над БА определяли согласно критериям GINA (2018). Группу контроля составили 35 здоровых подростков, сопоставимых по полу и возрасту.

Критерии включения: наличие подтвержденного диагноза БА, выставленного на основании Международной классификации болезней 10-го пересмотра согласно критериям GINA, возраст 7-17 лет. Критерии исключения: несоответствие пациента критериям включения; хронические заболевания других органов, требующие постоянного медикаментозного лечения.

Антропометрические измерения проводились с помощью механического напольного ростомера и медицинских напольных весов (погрешность ± 100 г). Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали как отношение веса ребенка в килограммах к росту в метрах, возведенному в квадрат для возраста, рассчитанных в программе ChildrenBMI.com. Ожирение диагностировали при двух и более стандартных отклонениях (SDS, Standard Deviation Score) значений ИМТ. Ожирение I степени диагностировали при значениях SDS ИМТ от 2,0 до 2,4 SDS, ожирение II степени – при 2,5-2,9 SDS, ожирение III степени – при 3,0-3,5 SDS.

Для количественной оценки степени выраженности жирового компонента использован метод калиперометрии. Измерения толщины кожных складок в 7 стандартных точках проводили в положении стоя на правой стороне тела с помощью электронного цифрового калипера КЭЦ-100 (Россия). Фиксировали абсолютные значения толщины складок [16].

Для исследования полиморфизмов генов использовали ДНК, выделенную из лейкоцитов венозной крови стандартным методом с использованием коммерческих наборов «ДНК-экспресс крови». Амплификацию проводили с помощью наборов НПФ «Литех» (г. Москва) методом полимеразной цепной реакции в реальном времени.

Определение активности сукцинатдегидрогеназы, α -глицерофосфатдегидрогеназы, лактатдегидрогеназы проводили количественным методом по Р.П.Нарцисову (1969). Активность дегидрогеназ выражалась средним числом гранул в одной клетке (гр./кл.).

Определение мембранного потенциала митохондрий проводили в гепаринизированной крови с использованием красителя JC-1(5,5',6,6'-тетрахлор-1,1',3,3' тетраэтилбензимидазолкарбоцианин иодид/хлорид) (Becton Dickinson, США) на цитометре BD FACSCalibur (США) в программе Cell Quest Pro.

Статистическая обработка материала проведена с использованием интернет-ресурса VassarStats: Website for Statistical Computation (<http://vassarstats.net>) и Statistica 10.0 (StatSoft Inc., USA). Соответствие равновесию Харди-Вайнберга рассчитывали с помощью программного обеспечения Hardy-Weinberg equilibrium calculator. Статистическую значимость различий в распределении частот аллелей/генотипов устанавливали с помощью χ^2 Пирсона, при множественных сравнениях – χ^2 с поправкой Йетса. Ассоциации оценивались на основе вы-

числения показателя отношения шансов OR с расчетом 95% доверительного интервала CI. Критическая величина уровня значимости принята равной 0,05..

Результаты исследования и их обсуждение

Полученное в исследовании распределение частот генотипов *PPARG2* соответствовало равновесному распределению Харди-Вайнберга ($\chi^2=1,96$; $p=0,14$).

Частота гомозиготных носителей генотипа CC гена *PPARG2*, кодирующего пролин (Pro12Pro) среди всех обследованных подростков составила 54,7%, гетерозиготных носителей CG (Pro12Ala) генотипа выявлено 39,5% и гомозиготные носители GG (Ala12Ala) генотипа, кодирующего аланин составили 7,3%. Частота функциональной мутации гена *PPARG2* CG (Pro12Ala)

является распространенной, однако у обследованных подростков выявлена относительно высокая распространенность мутации (39%), которую связывают с ранним дебютом ожирения у детей [17].

При исследовании полиморфизма гена *PPARG2* у обследованных детей установлено, что частота гомозиготного генотипа GG в группе пациентов с БА выявлялась в 4 раза чаще, чем в контрольной группе (11,8 и 2,9%, соответственно) и в 1,6 раза чаще у детей, у которых БА ассоциирована с ожирением, по сравнению с пациентами с нормальным ИМТ (15,3 и 9,8%, соответственно), однако статистически значимых различий по частотам полиморфизмов генотипов и аллелей не выявлено (табл. 1, 2).

Таблица 1

Частоты генотипов и аллелей полиморфизма rs1801282 гена *PPARG2* у детей с БА и в контрольной группе

Генотип / аллель	Частоты аллелей/генотипов		χ^2	p	OR	
	БА (n=161)	Контроль (n=35)			значение	95% CI
Генотипы						
C/C	0,5217	0,5714	2,51	0,285	0,818	0,391–1,710
C/G	0,3902	0,40			0,845	0,632–3,136
G/G	0,1180	0,0286			4,549	0,588–35,178
Аллели						
C	0,7019	0,7714	1,5	0,221	0,698	0,380–1,280
G	0,2981	0,2286			1,434	0,781–2,630
Соответствие равновесию Харди-Вайнберга	$\chi^2=3,1195$ p=0,0892	$\chi^2=0,6309$ p=0,4904				

Таблица 2

Частоты генотипов и аллелей полиморфизма rs1801282 гена *PPARG2* у детей с БА с различным ИМТ

Генотип / аллель	Частоты аллелей/генотипов		χ^2	p	OR	
	БА с ожирением (n=59)	БА с нормальным ИМТ (n=102)			значение	95% CI
Генотипы						
C/C	0,508	0,529	1,09	0,579	0,920	0,484–1,747
C/G	0,339	0,373			0,884	0,441–1,691
G/G	0,153	0,098			1,656	0,631–4,343
Аллели						
C	0,678	0,716	0,38	0,537	0,836	0,512–1,367
G	0,322	0,284			1,196	0,731–1,955
Соответствие равновесию Харди-Вайнберга	$\chi^2=2,952$ p=0,1069	$\chi^2=0,7292$ p=0,4009				

Интермиттирующее течение заболевания выявлено у 4,3% пациентов, легкое персистирующее – у 30,4%, среднетяжелое – у 49,8%, тяжелое – у 15,5% детей с БА. У пациентов с БА, ассоциированной с ожирением, в 66,7% случаев имело место среднетяжелое и в 16,7% – тяжелое течение заболевания. При анализе ассоциаций исследуемого нами полиморфизма с клиническим течением заболевания в разных сочетаниях и ИМТ нами не выявлено статистически значимых закономерностей.

В группе больных БА в сочетании с ожирением

61% детей были терапевтически-резистентны и 39% пациентов имели хороший ответ на стандартную терапию. По результатам анализа генетического исследования выявлено, что в группе пациентов с исследуемым фенотипом с отсутствием контроля заболевания G (Ala)-аллель *PPARG2* выявлялся в 1,8 раза чаще, чем C (Pro)-аллель, что увеличивало относительный риск неконтролируемого течения заболевания у этой группы пациентов (ОШ 2,4 [95% ДИ: 1,09–5,29], $p=0,028$) (табл. 3).

Таблица 3

Частота встречаемости полиморфных вариантов генотипов и аллелей гена *PPARG2* в группах больных БА с ожирением с контролем и отсутствием контроля астмы

Генотип / аллель	Частоты аллелей/генотипов		χ^2	p	OR	
	Отсутствие контроля БА (n=36)	Наличие контроля БА (n=23)			значение	95% CI
Генотипы						
C/C	0,30	0,57	4,18	0,124	2,955	0,996–8,765
C/G	0,42	0,3			0,613	0,202–1,855
G/G	0,28	0,13			0,390	0,095–1,607
Аллели						
C	0,678	0,716	4,82	0,028	0,416	0,189–0,918
G	0,322	0,284			1,196	1,089–5,296
Соответствие равновесию Харди-Вайнберга	$\chi^2=0,992$ p=0,254	$\chi^2=1,431$ p=0,213				

Нами не выявлено ассоциации полиморфизма гена *PPARG2* с ИМТ, и даже, наоборот, у пациентов с генотипом GG толщина некоторых кожно-жировых складок (в области спины под нижним углом правой

лопатки (d1), в области живота (d3), на передней поверхности правого бедра (d6) и средней толщиной подкожного жира (dcp) была меньше, чем у детей с другими генотипами (рис.).

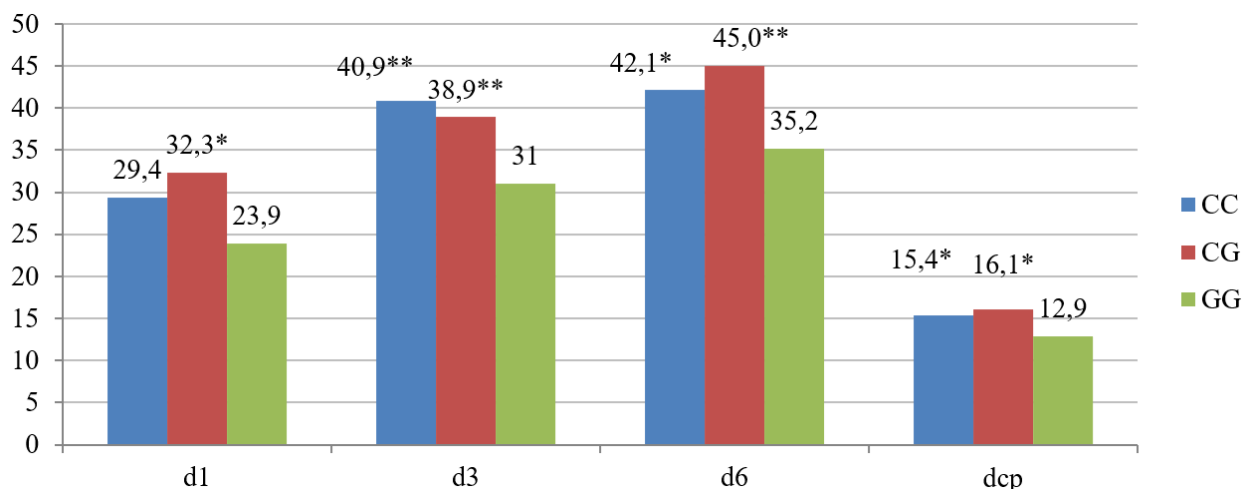


Рис. Средняя толщина кожно-жировых складок (мм) у подростков с различным генотипом гена *PPARG2*. * – $p<0,05$, ** – $p<0,01$ – уровень статистической значимости различий с генотипом GG.

Механизмы патогенетического действия ожирения на течение БА достаточно вариabельны и, видимо, инициация бронхолегочного воспаления, наряду с системным воспалением, продуцируемым жировой тканью, может быть тесно взаимосвязана с митохондриальной дисфункцией в легких больных БА и энергетическим метаболизмом [18, 19].

Проведенный анализ активности окислительно-восстановительных ферментов в лимфоцитах периферической крови выявил увеличение активности лактатдегидрогеназы ($21,95 \pm 1,5$ гр./кл.) у пациентов с генотипом GG по сравнению с показателями детей, носителей генотипов CC и CG ($17,97 \pm 0,69$ гр./кл., $p < 0,05$). По данным исследователей повышение активности лактатдегидрогеназы в лимфоцитах предшествовало нарастанию обструктивных нарушений у детей с пневмонией [20].

При оценке уровня мембранного потенциала митохондрий определено, что у детей с генотипом GG показатель доли лимфоцитов с измененным мембранным потенциалом митохондрий был достоверно выше, чем в группе носителей CC и CG генотипов ($73,8 \pm 0,34$, $57,5 \pm 1,7$ и $59,0 \pm 1,0\%$, соответственно, $p < 0,001$). Это может отражать апоптотический эффект в отношении нормальных В-клеток и стимуляцию трансформации эффекторных Т-клеток в регуляторные, и служить основой развития хронических заболеваний, когда избыточное накопление метаболически активной жировой ткани является источником системного вялотекущего неконтролируемого воспаления, медиаторами которого являются липиды из-за привлечения в нее макрофагов, выделяющих цитокины воспаления, и их активации [21].

Таким образом, так как нами не обнаружено значимых взаимосвязей полиморфизма гена *PPARG2* с ИМТ,

возможно у пациентов имеет место фенотип БА, при котором наблюдается коморбидность с ожирением, и влияние на терапевтический контроль над заболеванием проявляется через иммунные механизмы, играющие ключевую роль в энергетическом гомеостазе и воспалении. Коррекция нарушений в метаболических путях, участвующих в митохондриальной дисфункции и энергетическом обмене иммунокомпетентных клеток крови при сочетании БА и ожирения с отсутствием контроля заболевания, дает много возможностей для совершенствования методов лечения этого фенотипа. Полученные результаты могут быть использованы для выявления индивидуальной предрасположенности к неконтролируемому течению БА у детей с ожирением.

Выводы

1. Коморбидность БА и ожирения у детей оказывает влияние на контроль астмы.
2. Это проявляется через иммунные механизмы, играющие ключевую роль в энергетическом гомеостазе и дисфункции митохондрий иммунокомпетентных клеток крови.
3. Маркером отсутствия контроля над заболеванием у детей с БА и ожирением может являться G-аллель гена *PPARG2*.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

Funding Sources

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. Portelli M., Sayers I. Genetic basis for personalized medicine in asthma // Expert Rev. Respir. Med. 2012. Vol.6, Iss.2. P.223–236. <https://doi.org/10.1586/ers.12.9>
2. Новикова В.П., Эглит А.Э. Бронхиальная астма и ожирение у детей // Вопросы детской диетологии. 2014. Т.12, №3. С.46–51. EDN: SLPOCJ.
3. di Palmo E., Filice E., Cavallo A., Caffarelli C., Maltoni G., Miniaci A., Ricci G., Pession A. Childhood Obesity and Respiratory Diseases: Which Link? // Children. 2021. Vol.8, Iss.3. Article number: 177. <https://doi.org/10.3390/children8030177>
4. Фомина Д.С., Горячкина Л.А., Алексеева Ю.Г., Бобрикова Е.Н. Бронхиальная астма и ожирение: поиск терапевтических моделей // Пульмонология. 2014. №6. С.94–102. EDN: TKTMIV. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2014-0-6-94-102>
5. Косенкова Т.В., Новикова В.П. Бронхиальная астма и ожирение у детей. Механизмы взаимосвязи // Медицина: теория и практика. 2019. Т.4, №1. С.62–83. EDN: BUHTOR.
6. Hallstrand T.S., Fisher M.E., Wurfel M.M., Afari N., Buchwald D., Goldberg J. Genetic pleiotropy between asthma and obesity in a community based sample of twins // J. Allergy Clin. Immunol. 2005. Vol.116, Iss.6. P.1235–1241. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.09.016>
7. Ширинский И.В., Ширинский В.С. Плейотропные свойства *PPARα*: от экспериментов к клинике // Медицинская иммунология, 2021. Т.23, №3. С.439–454. EDN: AQCDFK. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-PEO-2222>
8. Lamichane S., Lamichane D.B., Kwon S.M. Pivotal Roles of Peroxisome Proliferator-Activated Receptors (PPARs) and Their Signal Cascade for Cellular and Whole-Body Energy Homeostasis // Int. J. Mol. Sci. 2018. Vol.19, Iss.4. Article

number: 949. <https://doi.org/10.3390/ijms19040949>

9. Song Y., Li S., He C. PPAR γ Gene Polymorphisms, Metabolic Disorders, and Coronary Artery Disease // *Front. Cardiovasc. Med.* 2022. Vol.9. Article number: 808929. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.808929>

10. Aguayo-Armendáriz J., Montalvo-Corral M., González-Martínez K.A., Grijalva-Haro M.I., Ballesteros-Vásquez M.N., Caire-Juvera G., Moya-Camarena S.Y. Central obesity and body fat, but not body mass index, are associated with the Pro12Ala polymorphism in the peroxisome proliferator-activated receptor γ gene in a population with a high consumption of saturated and trans-fatty acids // *Nutr. Res.* 2018. Vol.57. P.28–35. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2018.05.003>

11. Vales-Villamarín C., de Dios O., Pérez-Nadador I., Gavela-Pérez T., Soriano-Guillén L., Garcés C. PPAR γ 2 Pro12Ala Polymorphism is Associated in Children With Traits Related to Susceptibility to Type 2 Diabetes // *Front. Pharmacol.* 2021. Vol.12. Article number: 763853. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.763853>

12. Becer E., Çirakoğlu A. Effect of the Pro12Ala polymorphism of the peroxisome proliferator-activated receptor γ 2 gene on lipid profile and adipokines levels in obese subjects // *Balkan J. Med. Genet.* 2017. Vol.20, Iss.1. P.71–80. <https://doi.org/10.1515/bjmg-2017-0007>

13. Rehanand V.K., Torday J.S. PPAR γ Signaling Mediates the Evolution, Development, Homeostasis, and Repair of the Lung // *PPAR Research.* 2012. Vol.2012. <https://doi.org/10.1155/2012/289867>

14. Jabbari P., Sadeghalvad M., Rezaei N. An inflammatory triangle in Sarcoidosis: PPAR- γ , immune microenvironment, and inflammation // *Expert. Opin. Biol. Ther.* 2021. Vol.21, Iss.11. P.1451–1459. <https://doi.org/10.1080/14712598.2021.1913118>

15. Banno A., Reddy A.T., Lakshmi S.P., Reddy R.C. PPARs: key regulators of airway inflammation and potential therapeutic targets in asthma // *Nucl. Receptor Res.* 2018. Vol.5. Article number: 101306. <https://doi.org/10.11131/2018/101306>

16. Иванова И.В., Черная Н.Л., Мамонтова О.К. Оценка жирового компонента массы тела школьников с помощью портативного полуавтоматического калипера // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2011. Т.90, №3. С.34–37. EDN: OEEDBF.

17. Ковтун О.П., Устюжанина М.А. Связь носительства полиморфизма гена PPARG с ранним дебютом ожирения у детей // *Вестник уральской медицинской академической науки.* 2018. Т.15, №1. С.42–47. EDN: YWMLKV. <https://doi.org/10.22138/2500-0918-2018-15-1-42-47>

18. Lamichane S., Lamichane B.D., Kwon S. Pivotal Roles of Peroxisome Proliferator-Activated Receptors (PPARs) // *Int. J. Mol. Sci.* 2018. Vol.19, Iss.4. Article number: 949. <https://doi.org/10.3390/ijms19040949>

19. Кытикова О.Ю., Антонюк М.В., Гвозденко Т.А., Новгородцева Т.П. Метаболические аспекты взаимосвязи ожирения и бронхиальной астмы // *Ожирение и метаболизм.* 2018. Т.15, №4. С.9–14. EDN: ZAQJBJ. <https://doi.org/10.14341/OMET9578>

20. Кондратова И.Ю., Сенаторова А.С. Клеточный энергетический обмен у детей первого года жизни при осложненных пневмониях // *Международный медицинский журнал.* 2008. №4. С.36–39.

21. Christofides A., Konstantinidou E., Jani C., Boussiotis V.A. The role of peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) in immune responses // *Metabolism.* 2021. Vol.114. Article number: 154338. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154338>

REFERENCES

1. Portelli M., Sayers I. Genetic basis for personalized medicine in asthma. *Expert Rev. Respir. Med.* 2012; 6(2):223–236. <https://doi.org/10.1586/ers.12.9>

2. Novikova V.P., Eglit A.E. [Bronchial asthma and obesity in children]. *Voprosy detskoi dietologii = Pediatric Nutrition* 2014; 12(3):46–51 (in Russian).

3. di Palmo E., Filice E., Cavallo A., Caffarelli C., Maltoni G., Miniaci A., Ricci G., Pession A. Childhood Obesity and Respiratory Diseases: Which Link? *Children* 2021; 8(3):177. <https://doi.org/10.3390/children8030177>

4. Fomina D.S., Goryachkina L.A., Alekseeva Yu.G., Bobrikova E.N. [Bronchial asthma and obesity: search for therapeutic models]. *Pulmonologiya* 2014; (6):94–102 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2014-0-6-94-102>

5. Kosenkova T.V., Novikova V.P. [Bronchial asthma and obesity in children. Mechanisms of interrelation]. *Medicine: theory and practice* 2019; 4(1):62–83 (in Russian).

6. Hallstrand T.S., Fisher M.E., Wurfel M.M., Afari N., Buchwald D., Goldberg J. Genetic pleiotropy between asthma and obesity in a community based sample of twins. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 116(6):1235–1241. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.09.016>

7. Shirinsky I.V., Shirinsky V.S. [Pleiotropic effects of PPAR α – from benchside to bedside]. *Meditinskaya Immunologiya = Medical Immunology* (Russia) 2021; 23(3):439–454 (in Russian). <https://doi.org/10.15789/1563-0625-PEO-2222>

8. Lamichane S., Lamichane D.B., Kwon S.M. Pivotal Roles of Peroxisome Proliferator-Activated Receptors (PPARs) and Their Signal Cascade for Cellular and Whole-Body Energy Homeostasis. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19(4):949. <https://doi.org/10.3390/ijms19040949>

9. Song Y., Li S., He C. PPAR γ Gene Polymorphisms, Metabolic Disorders, and Coronary Artery Disease. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022; 9:808929. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.808929>
10. Aguayo-Armendáriz J., Montalvo-Corral M., González-Martínez K.A., Grijalva-Haro M.I., Ballesteros-Vásquez M.N., Caire-Juvera G., Moya-Camarena S.Y. Central obesity and body fat, but not body mass index, are associated with the Pro12Ala polymorphism in the peroxisome proliferator-activated receptor γ gene in a population with a high consumption of saturated and trans-fatty acids. *Nutr. Res.* 2018; 57:28–35. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2018.05.003>
11. Vales-Villamarín C., de Dios O., Pérez-Nadador I., Gavela-Pérez T., Soriano-Guillén L., Garcés C. PPAR γ 2 Pro12Ala Polymorphism is Associated in Children With Traits Related to Susceptibility to Type 2 Diabetes. *Front. Pharmacol.* 2021; 12:763853. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.763853>
12. Becer E., Çirakoğlu A. Effect of the Pro12Ala polymorphism of the peroxisome proliferator-activated receptor γ 2 gene on lipid profile and adipokines levels in obese subjects. *Balkan J. Med. Genet.* 2017; 20(1):71–80. <https://doi.org/10.1515/bjmg-2017-0007>
13. Rehanand V.K., Torday J.S. PPAR γ Signaling Mediates the Evolution, Development, Homeostasis, and Repair of the Lung. *PPAR Research* 2012; 2012:289867. <https://doi.org/10.1155/2012/289867>
14. Jabbari P., Sadeghalvad M., Rezaei N. An inflammatory triangle in Sarcoidosis: PPAR- γ , immune microenvironment, and inflammation. *Expert. Opin. Biol. Ther.* 2021; 21(11):1451–1459. <https://doi.org/10.1080/14712598.2021.1913118>
15. Banno A., Reddy A.T., Lakshmi S.P., Reddy R.C. PPARs: key regulators of airway inflammation and potential therapeutic targets in asthma. *Nucl. Receptor Res.* 2018; 5:101306. <https://doi.org/10.11131/2018/101306>
16. Ivanova I.V., Chernaya N.L., Mamontova O.K. [Assessment of the fat component of the body mass of schoolchildren using a portable semi-automatic caliper]. *Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky* 2011; 90(3):34–37 (in Russian).
17. Kovtun O.P., Ustyuzhanina M.A.. Impact of PPAR γ (Pro12Ala) [Polymorphism on Early Debut of Obesity in Children]. *Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science* 2018; 15(1):42–47 (in Russian). <https://doi.org/10.22138/2500-0918-2018-15-1-42-47>
18. Lamichane S., Lamichane B.D., Kwon S. Pivotal Roles of Peroxisome Proliferator-Activated Receptors (PPARs). *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19(4):949. <https://doi.org/10.3390/ijms19040949>
19. Kytikova O.Yu., Antonyuk M.V., Gvozdenko T.A., Novgorodtseva T.P. [Metabolic aspects of the relationship of asthma and obesity]. *Obesity and Metabolism* 2018; 15(4):9–14 (in Russian). <https://doi.org/10.14341/OMET9578>
20. Kondratova I.Yu., Senatorova A.S. [Cellular energy metabolism in children of the first year of life at complicated pneumonias]. *International Medical Journal (Ukr.)* 2008; (4):36–39 (in Russian).
21. Christofides A., Konstantinidou E., Jani C., Boussiotis V.A. The role of peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) in immune responses. *Metabolism* 2021; 114:154338. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154338>

Информация об авторах:

Регина Сергеевна Телепнева, научный сотрудник группы медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка, Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; e-mail: pupykin84@mail.ru

Галина Петровна Евсеева, д-р мед. наук, зам. директора по научной работе, главный научный сотрудник группы медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка, Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; e-mail: evseeva@yandex.ru

Елена Борисовна Наговицына, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник группы молекулярно-генетической диагностики, Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; e-mail: iomid@yandex.ru

Author information:

Regina S. Telepneva, MD, Staff Scientist of the Group of Health and Environmental Problems of Mother and Child Health, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection; e-mail: pupykin84@mail.ru

Galina P. Evseeva, MD, PhD, DSc (Med.), Deputy Director on Scientific Work, Main Staff Scientist of the Group of Health and Environmental Problems of Mother and Child Health, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection; e-mail: evseeva@yandex.ru

Elena B. Nagovitsyna, MD, PhD (Med.), Leading Staff Scientist of Molecular Genetic Diagnostics Group, Laboratory of Integral Methods of Bronchopulmonary and Perinatal Pathology Research, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection; e-mail: iomid@yandex.ru

Евгений Николаевич Супрун, канд. мед. наук, старший научный сотрудник группы медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка, Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; доцент кафедры госпитальной и факультетской терапии с курсом пропедевтики детских болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный государственный медицинский университет»; e-mail: iomid@yandex.ru

Наталья Ивановна Халецкая, научный сотрудник группы клинической иммунологии и эндокринологии, Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; e-mail: iomid@yandex.ru

Стефания Викторовна Супрун, д-р мед. наук, главный научный сотрудник группы медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка, Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; e-mail: iomid@yandex.ru

Ольга Антоновна Лебедько, д-р мед. наук, директор Хабаровского филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; e-mail: iomid@yandex.ru

Evgeniy N. Suprun, MD, PhD (Med.), Senior Staff Scientist of the Group of Health and Environmental Problems of Mother and Child Health, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection; Associate Professor of Department of Hospital and Faculty Pediatrics with a Course of Propaedeutic of Children's Diseases, Far Eastern State Medical University; e-mail: iomid@yandex.ru

Natalia I. Khaletskaya, Staff Scientist of the Group of Clinical Immunology and Endocrinology, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection; e-mail: iomid@yandex.ru

Stefania V. Suprun, MD, PhD, DSc (Med.), Main Staff Scientist of the Group of Health and Environmental Problems of Mother and Child Health, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection; e-mail: iomid@yandex.ru

Olga A. Lebed'ko, MD, PhD, DSc (Med.), Director of the Khabarovsk Branch of Far-Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection; e-mail: iomid@yandex.ru

Поступила 19.08.2022
Принята к печати 02.09.2022

Received August 19, 2022
Accepted September 02, 2022