

УДК 616.248-053.4/-71:575.176

DOI: 10.36604/1998-5029-2023-89-69-78

МЕЖГЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ГЕНОВ *ADRB2*, *ADRB3*, *FABP2* И *PPARG* У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ОЖИРЕНИЕМ

Г.П.Евсеева, Р.С.Телепнёва, Е.Б.Наговицына, С.В.Супрун, О.А.Лебедько

Хабаровский 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

РЕЗЮМЕ. Постоянный рост распространенности бронхиальной астмы (БА) у детей и подростков вызывает обеспокоенность по поводу параллельного увеличения астмы, связанной с ожирением и предполагают, что ожирение изменяет БА в сторону фенотипа, который труднее контролировать. В основе развития мультифакториальных заболеваний (астма и ожирение) лежат сложные межгенные взаимодействия, которые необходимо учитывать при прогнозировании риска развития неблагоприятного течения патологического процесса. **Цель.** Изучить вклад полиморфных вариантов генов обмена веществ rs1042713 (Arg16Gly) и rs1042714 (Gln27Glu) гена β_2 -адренорецептора (*ADRB2*), rs4994 Trp64Arg гена β_3 -адренорецептора (*ADRB3*), rs1801282 гена *PPARG*, rs1799883 Ala54Thr гена *FABP2* с помощью алгоритма снижения размерности (Multifactor Dimensionality Reduction – MDR) у больных с БА и ожирением для выявления значимых межгенных взаимодействий. **Материалы и методы.** Обследован 161 ребенок с БА, из них 59 пациентов с ожирением 1-3 степени. Обследование включало общеклинические, лабораторные, функциональные методы. Уровень контроля БА определяли согласно критериям GINA (2018). Исследование полиморфизмов гена проводили методом полимеразной цепной реакции в реальном времени с помощью наборов «Обмен веществ» (НПФ «Литех», Москва) на приборе CFX-96 Biorat (США). **Результаты.** При сравнении групп детей с БА, ассоциированной с ожирением, определена значимая модель взаимодействия генов *ADRB3* и *FABP2*. Данная двухлокусная модель межгенного взаимодействия. Согласно этой модели повышенный риск ожирения имеют дети с БА со следующими генотипами: Trp64Arg *ADRB3* и Ala54Thr *FABP2*; Trp64Arg *ADRB3* и Thr 54Thr *FABP2*; Trp64 Trp *ADRB3* и Ala54Thr *FABP2*; Trp64 Trp *ADRB3* и Thr 54Thr *FABP2*. У пациентов с БА, ассоциированной с ожирением и отсутствием контроля заболевания выделили другую статистически значимую двухлокусную модель взаимодействия генов rs1042713 гена *ADRB2* и *PPARG*. Согласно данной модели повышенный риск отсутствия контроля заболевания у пациентов с БА, ассоциированной с ожирением имеют дети со следующими генотипами: Arg16Gly *ADRB2* и Pro12Ala *PPARG*; Arg16Gly *ADRB2* и Ala12Ala *PPARG*; Gly16Gly *ADRB2* и Pro12Ala *PPARG*; Gly16Gly *ADRB2* и Ala12Ala *PPARG*. **Заключение.** Полученные результаты анализа межгенных взаимодействий свидетельствуют, что ключевая роль в формировании предрасположенности к ожирению у пациентов с БА принадлежит ассоциации полиморфных вариантов генов *ADRB3* (rs4994) и *FABP2* (rs1799883), а риск неконтролируемого течения БА у детей с ожирением имеют пациенты с наличием сочетания полиморфизмов rs1042713 гена *ADRB2* и rs1801282 гена *PPARG*, о чем свидетельствуют выявленные двухлокусные модели межгенных взаимодействий, определяющие предрасположенность к ожирению у детей с БА и влияющие на течение заболевания. Идентификация генетических предикторов как БА, так и ожирения, имеет важное значение для выявления лиц с повышенным риском развития данного заболевания, и требует дальнейшего изучения в рамках поиска вероятных причинно-следственных связей и создания персонализированных программ в зависимости от полиморфных вариантов генов.

Ключевые слова: бронхиальная астма, ожирение, дети, генетический полиморфизм генов обмена веществ.

Контактная информация

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, 680022, Россия, г. Хабаровск, ул. Воронежская 49, корп. 1. E-mail: evseeva@yandex.ru

Correspondence should be addressed to

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, 49/1 Voronezhskaya Str., Khabarovsk, 680022, Russian Federation. E-mail: evseeva@yandex.ru

Для цитирования:

Евсеева Г.П., Телепнёва Р.С., Наговицына Е.Б., Супрун С.В., Лебедько О.А. Межгенные взаимодействия генов *ADRB2*, *ADRB3*, *FABP2* и *PPARG* у детей с бронхиальной астмой, ассоциированной с ожирением // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2023. Вып. 89. С. 69–78. DOI: 10.36604/1998-5029-2023-89-69-78

For citation:

Evseeva G.P., Telepneva R.S., Nagovitsyna E.B., Suprun S.V., Lebed'ko O.A. Intergenic interactions of *ADRB2*, *ADRB3*, *FABP2* and *PPARG* genes in children with asthma associated with obesity. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2023; (89):69–78 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2023-89-69-78

INTERGENIC INTERACTIONS OF *ADRB2*, *ADRB3*, *FABP2* AND *PPARG* GENES IN CHILDREN WITH ASTHMA ASSOCIATED WITH OBESITY

G.P.Evseeva, R.S.Telepneva, E.B.Nagovitsyna, S.V.Suprun, O.A.Lebed'ko

Khabarovsk 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

SUMMARY. Introduction. The constant increase in the prevalence of bronchial asthma in children and adolescents raises concerns about a parallel increase in obesity-related asthma and suggests that obesity alters asthma towards a phenotype that is more difficult to control. The development of multifactorial diseases (asthma and obesity) is based on complex intergenic interactions that must be taken into account when predicting the risk of developing an unfavorable course of the pathological process. **Aim.** To study the contribution of polymorphic variants of the metabolism genes rs1042713 (Arg16Gly) and rs1042714 (Gln27Glu) of the β_2 -adrenoceptor gene (*ADRB2*), rs4994 Trp64Arg of the β_3 -adrenoceptor gene (*ADRB3*), rs1801282 of the *PPARG* gene, rs1799883 Ala54Thr of the *FABP2* gene using Multifactor Dimensionality Reduction (MDR) in patients with asthma and obesity to identify significant intergenic interactions. **Materials and methods.** 161 children with asthma were examined, including 59 patients with obesity of 1-3 degrees. The examination included general clinical, laboratory, and functional methods. The level of asthma control was determined according to the GINA criteria (2018). The study of gene polymorphisms was carried out by real-time polymerase chain reaction using sets of “Metabolism” (Research and Production Company “Litekh”, Moscow) on the CFX-96 Biorat device (USA). **Results.** When comparing groups of children with asthma associated with obesity, a significant model of the interaction of the *ADRB3* and *FABP2* genes was determined. This two-locus model of intergenic interaction. According to this model, children with bronchial asthma with the following genotypes have an increased risk of obesity: Trp64Arg *ADRB3* and Ala54Thr *FABP2*; Trp64Arg *ADRB3* and Thr 54Thr *FABP2*; Trp64 Trp *ADRB3* and Ala54Thr *FABP2*; Trp64 Trp *ADRB3* and Thr 54Thr *FABP2*. In patients with AD associated with obesity and lack of disease control, we identified another statistically significant two-locus model of the interaction of the rs1042713 genes of the *ADRB2* gene and *PPARG*. According to this model, children with the following genotypes have an increased risk of lack of disease control in patients with obesity-associated asthma: Arg16Gly *ADRB2* and Pro12Ala *PPARG*; Arg16Gly *ADRB2* and Ala12Ala *PPARG*; Gly16Gly *ADRB2* and Pro12Ala *PPARG*; Gly16Gly *ADRB2* and Ala12Ala *PPARG*. **Conclusion.** The obtained results of the analysis of intergenic interactions indicate that a key role in the formation of predisposition to obesity in asthma patients belongs to the association of polymorphic variants of the *ADRB3* (rs4994) and *FABP2* (rs1799883) genes, and the risk of uncontrolled asthma in obese children are patients with a combination of polymorphisms rs1042713 of the *ADRB2* gene and rs1801282 of the *PPARG* gene, as evidenced by revealed two-locus models of intergenic interactions that determine the predisposition to obesity in children with asthma and affect the course of the disease. Identification of genetic predictors of both asthma and obesity is important for identifying individuals with an increased risk of developing this disease, and requires further study in the search for probable cause-and-effect relationships and the creation of personalized programs depending on polymorphic gene variants.

Keywords: bronchial asthma, obesity, children, genetic polymorphism of metabolic genes.

Целью лечения больных бронхиальной астмой (БА) является достижение и поддержание оптимального контроля над заболеванием независимо от степени его тяжести, но, несмотря на широкий выбор терапевтических возможностей, у многих пациентов с БА не удается достичь контроля над болезнью. Доля пациентов, у которых достигнут контроль астмы, не превышает 30%, полный контроль достигается лишь у 5% [1]. Поэтому, наряду с изучением основного механизма развития БА, стали привлекать внимание факторы, усугубляющие риск развития болезни и частоту обострений при воздействии причинного фактора.

Постоянный рост распространенности ожирения у детей и подростков вызывает беспокойство по поводу параллельного увеличения астмы, связанной с ожирением. Одновременный рост распространенности этих патологий может быть как случайным, но может иметь общие предрасполагающие и определяющие факторы и/или причинно-следственные связи. Пациенты, страдающие ожирением, чаще имеют посто-

янные симптомы БА, у них преобладает тяжелая персистирующая астма по сравнению с теми, кто имеет нормальный индекс массы тела, также увеличена потребность в использовании любого препарата для контроля БА [2].

Данная проблема присутствует и в педиатрической практике, особенно в связи с тем, что сочетанная эпидемия астмы и ожирения в развитых странах проявляется наиболее наглядно именно в детском возрасте, и исследователи предполагают, что ожирение увеличивает риск возникновения БА и изменяет распространенную астму в сторону фенотипа, который труднее контролировать [3].

В основе патогенеза БА лежат хроническое аллергическое воспаление бронхов и гиперреактивность дыхательных путей. Жировая ткань является активным эндокринным органом, продуцирующим огромное количество различных про- и противовоспалительных факторов. Нарушение их равновесия может не только изменять активность воспалительного процесса в

бронхах при астме, приводя к прогрессированию заболевания, но и выступать как дополнительный фактор риска его развития [4, 5].

Оба процесса являются хроническими, сложными и многофакторными по своей природе, в этиологии которых играет роль генетическая компонента [6].

Анализ больших рандомизированных исследований по генетической предрасположенности к сочетанной патологии БА и ожирения показал, что имеющиеся генные девиации оказывают плейотропный эффект на оба состояния и влияют на общие патофизиологические механизмы. Так, исследования выявили, что на 8% генетическая составляющая при ожирении такая же, как и при БА. Показано, что имеются генетические составляющие, частично совпадающие у пациентов с астмой и ожирением в области хромосом 2p, 5q, 6p, 11q13 и 12q.5,8,9, что позволяет предположить общую генетическую предрасположенность [3].

Существует много генов-кандидатов, которые могут оказывать влияние как на БА, так и на ожирение, однако генетическая основа различий в реакции на полиморфизм генов обмена веществ до конца не изучена и требует уточнения. В последние годы большое внимание уделяется генетическому полиморфизму β_2 -адренорецепторов (*ADRB2*). Существует два основных однонуклеотидных полиморфизма (SNPs) в *ADRB2* Arg16Gly и Gln27Glu, оказывающих наибольшее влияние на фенотипические проявления заболевания. Эти полиморфизмы изменяются в последовательности аминокислот β_2 -адренорецепторов, где полиморфизм Arg16Gly приводит к тому, что аминокислота аргинин в положении 16 белка превращается в глицин, в то время как Gln27Glu превращает аминокислоту глутамин в положении 27 в глутамат. Эти полиморфизмы β_2 -адренорецепторов могут изменять астматический фенотип и ответ на терапию β -агонистами, обеспечивая механизм индивидуализированной терапии при БА [7–9]. При этом некоторые исследователи сообщают, что предрасположенность к метаболическим изменениям, связанным с ожирением, также может быть обусловлена полиморфизмом гена *ADRB2*, кодирующим компоненты системы метаболизма липидов и играющим важную роль в контроле массы тела [10].

Генами-кандидатами, связанными с ожирением являются, в том числе, гены *ADRB3*, *FABP2* и *PPARG*. Адренергический бета-3 рецептор (*ADRB3*) экспрессируется преимущественно в висцеральной жировой ткани, жировом депо. Мутация в 64 кодоне гена *ADRB3* с заменой триптофана на аргинин (Trp64Arg, rs4994) в белковом продукте гена *ADRB3* играет важную роль в липолизе и регуляции жировой массы [11].

Ген протеина-2, связывающий жирные кислоты (*fatty acid-binding protein 2*, *FABP2*), является геном, мутации которого играют важную роль в развитии ожирения и метаболического синдрома [12].

Рецепторы, активируемые пролифераторами пероксисом (PPAR) стоят на перекрестке между липидами и воспалением, так как липиды, стимулирующие хроническое воспаление. Одна из его изоформ – PPAR γ кодируется геном *PPARG*. В медицинской практике полиморфизм Pro12Ala гена *PPARG* связывают с предрасположенностью к увеличению массы тела, накоплению жировой ткани, риском развития сахарного диабета II типа и атеросклероза [13]. В настоящее время описывают гораздо более широкие регуляторные роли PPAR. Существуют исследования о провоспалительной роли PPAR γ , которая заключается в инициировании развития воспаления 2-го типа. Сниженный уровень и снижение активности PPAR γ приводит к усилению воспаления и иммунных реакций у пациентов [14]. Выявлены значимые различия в частоте встречаемости мутантного аллеля 12Ala у детей с БА, ассоциированной с ожирением и отсутствием контроля заболевания [15].

Механизмы взаимодействий БА и ожирения пока не ясны. Предполагается, что в основе развития мультифакториальных заболеваний (БА и ожирение) лежат сложные межгенные взаимодействия, которые необходимо учитывать при прогнозировании риска развития неблагоприятного течения патологического процесса. Индивидуальные генетические полиморфизмы являются слабым фактором риска развития болезни и не могут быть использованы в качестве прогностической модели развития мультифакториальных патологий, особенно в случаях редких аллелей [16]. Но хорошо известно, что значимым может являться сочетание неблагоприятных аллелей нескольких генов с аддитивным эффектом, поэтому идентификации таких полиморфизмов придается большое значение. Ожидается, что обнаружение, характеристика и интерпретация межгенетических взаимодействий улучшат диагностику с последующей разработкой профилактических мероприятий с учетом индивидуальных особенностей каждого больного.

Количество генов-кандидатов, которые потенциально могут влиять на различные компоненты как БА, так и ожирения, очень велико. Тем не менее лишь небольшое число исследований было посвящено исследованию генов обмена веществ *ADRB2*, *ADRB3*, *PPARG*, *FABP2* у больных БА, ассоциированной с ожирением.

Целью данной работы было изучение вклада полиморфных вариантов генов обмена веществ rs1042713 (Arg16Gly) и rs1042714 (Gln27Glu) гена β_2 -адренорецептора (*ADRB2*), rs4994 Trp64Arg (T190C) гена β_3 -адренорецептора (*ADRB3*), rs1801282 C34G гена *PPARG*, rs1799883 Ala54Thr (G163A) гена *FABP2* с помощью алгоритма снижения размерности (Multifactor Dimensionality Reduction – MDR) у больных с БА и ожирением для выявления значимых межгенных взаимодействий.

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 г. 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 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%). 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. Среди больных БА 59 пациентов имели ожирение 1-3 ст. Обследование больных астмой включало общеклинические, функциональные, инструментальные методы. Группу контроля составили 35 здоровых подростков, сопоставимых по полу и возрасту.

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, в зависимости от возраста и пола, 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 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.

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 вычисления показателя отношения шансов (odds ratio, OR) с расчетом 95% доверительного интервала CI. Критическая величина уровня значимости принята равной 0,05.

Анализ межгенных взаимодействий проводили при помощи алгоритма снижения размерности (Multifactor Dimensionality Reduction, MDR, <http://sourceforge.net/projects/mdr>). Данная программа обладает возможностью построения таблиц сопряженности, позволяющих оценивать генотипы высокого риска, протективные генотипы и их комбинации на основе оценки вклада каждого конкретного генотипа (или их комбинации). Модель межгенных взаимодействий считали валидированной, если ее согласованность (воспроизводимость – Cross Validation Consistency) была не меньше 9/10.

Результаты исследования и их обсуждение

Для выявления наиболее ранних и информативных маркеров значимости повышения массы тела у больных БА на первом этапе исследования типированы SPN генов rs1042713 и rs1042714 гена *ADRB2*, rs4994 гена *ADRB3*, rs1801282 гена *PPARG*, rs1799883 гена *FABP2* в группах пациентов с БА и астмой, ассоциированной с ожирением, ожирением и группой контроля. Нами не было получено значимых отличий по исследуемым генам между группами.

Достоверные различия выявлены только в группах БА с сопутствующим ожирением и у детей с БА и нормальным ИМТ. Анализ распределения частот генотипов и аллелей полиморфных маркеров исследованных полиморфизмов представлены в таблице.

По результатам анализа генетического исследования выявлено, что в группе пациентов БА с ожирением 16Gly минорный аллель *ADRB2*, выявлялся чаще, чем 16Arg аллель (OR=1,585; 95%CI [1,004–2,501]), что позволило рассматривать данный полиморфизм как фактор риска развития ожирения у детей с БА.

При исследовании распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера Gln27Glu гена *ADRB2* (C5318G) (rs1042714) в группе пациентов с исследуемым фенотипом отмечено преобладание аллеля Gln и генотипа Gln/Gln с одновременным снижением доли генотипа Gln/Glu и Glu/Glu в сравнении с группой пациентов с БА и нормальным ИМТ, что позволило рассматривать аллель Glu как протективный в отношении прогрессирования ожирения у детей с БА (OR=2,344; 95%CI [1,193–4,604]), а наличие гетерозиготного генотипа Gln/Glu и гомозиготного генотипа Glu/Glu в геноме, напротив, связано с пониженным риском (OR=0,780; 95%CI [0,410–1,484] и OR=0,337; 95%CI [0,120–0,944], соответственно). Полученные различия носят статистически достоверный характер и свидетельствуют об отсутствии ассоциации маркера Gln27Glu с развитием ожирения у больных БА.

Таблица

Частоты SNP у больных БА детей с ожирением и без него

Гены / SNP	Генотип / аллель	Частоты аллелей/генотипов		χ^2	p	OR	
		БА с ожирением (n=59)	БА без ожирения (n=102)			значение	95%CI
PPARG2 rs1801282 (Pro12Ala)	Генотипы						
	Pro12Pro	30/0,508	54/0,529	1,09	0,5798	0,920	0,484–1,747
	Pro12Ala	20/0,339	38/0,373			0,864	0,441–1,691
	Pro12Ala	9/0,153	10/0,098			1,656	0,631–4,343
	Аллели						
	Pro12	80/0,678	146/0,716	0,51	0,475	0,836	0,512–1,367
	Ala12	38/0,322	58/0,284			1,196	0,731–1,955
Соответствие равновесию Харди-Вайнберга		$\chi^2=2,952$; p=0,132	$\chi^2=0,7292$; p=0,464				
ADRB2 (rs1042713) Arg16Gly (A46G)	Генотипы						
	Arg16Arg	12/0,20	36/0,35	4,14	0,1262	0,468	0,220–0,994
	Arg16Gly	29/0,49	43/0,42			1,326	0,696–2,526
	Gly16Gly	18/0,31	23/0,23			1,508	0,732–3,107
	Аллели						
	Arg16	53/0,45	115/0,56	3,93	0,047	0,631	0,400–0,996
	Gly16	65/0,55	89/0,44			1,585	1,004–2,501
Соответствие равновесию Харди-Вайнберга		$\chi^2=0,0026$; p=0,8967	$\chi^2=2,0841$; p=0,1336				
ADRB2 Gln27Glu (C5318G) (rs1042714)	Генотипы						
	Gln27Gln	27/0,46	27/0,265	8,26	0,0160	2,344	1,193–4,604
	Gln27Glu	27/0,46	53/0,5196			0,780	0,410–1,484
	Glu27Glu	5/0,08	22/0,2156			0,337	0,120–0,944
	Аллели						
	Gln27	81/0,69	107/0,525	8,07	0,0045	1,985	1,233–3,195
	Glu27	37/0,31	97/0,475			0,504	0,313–0,811
Соответствие равновесию Харди-Вайнберга		$\chi^2=0,2346$; p=0,7672	$\chi^2=0,1775$; p=0,8424				
ADRB3 Trp64Arg (T190C) rs4994	Генотипы						
	Trp64Trp	26/0,44	54/0,53	1,18	0,5543	0,700	0,368–1,334
	Trp64Arg	25/0,42	36/0,35			1,348	0,699–2,600
	Arg64Arg	8/0,14	12/0,12			1,176	0,451–3,067
	Аллели						
	Trp64	77/0,65	144/0,71	0,99	0,3197	0,783	0,482–1,270
	Arg64	41/0,35	60/0,29			1,278	0,788–2,074
Соответствие равновесию Харди-Вайнберга		$\chi^2=0,2537$; p=0,5779	$\chi^2=2,295$; p=0,1511				
FABP2 Ala54Thr (G163A) (rs1799883)	Генотипы						
	Ala54Ala	17/0,29	16/0,16	14,27	0,0008	2,176	1,001–4,727
	Ala54Thr	32/0,54	39/0,38			1,915	1,000–3,665
	Thr54Thr	10/0,17	47/0,46			0,239	0,109–0,523
	Аллели						
	Ala54	66/0,56	71/0,35	13,65	0,0002	2,378	1,495–3,780
	Thr54	52/0,44	133/0,65			0,421	0,265–0,669
Соответствие равновесию Харди-Вайнберга		$\chi^2=0,5928$; p=0,5977	$\chi^2=2,5293$; p=0,1265				

Установлено, что среди обследованных пациентов с БА, ассоциированной с ожирением, по полиморфизму Ala54Thr (G163A) (rs1799883) гена *FABP2* преобладают гомозиготы по аллелю Ala (OR=2,176; 95%CI [1,001–4,727]) и генотипам Ala54Ala и Ala54Thr (OR=2,176; 95%CI [1,001–4,727] и OR=1,915; 95%CI [1,000–3,665], соответственно).

Не установлена связь полиморфизмов генов гамма-рецептора, активируемого пролифератором пероксисом *PPARG2* и гена бета-3 адренергического рецептора (*ADRB3*) у пациентов с БА, ассоциированной с ожирением, и у с детей БА и нормальным ИМТ. Между тем их участие в патогенезе развития ожирения у детей с БА представляется вполне реальным.

В результате проведенного анализа межгенных взаимодействий пяти полиморфизмов генов обмена ве-

ществ rs1801282 (Pro12Ala) гена *PPARG*, rs1042713 (Arg16Gly) и rs1042714 (Gln27Glu) гена β_2 -адренорецептора (*ADRB2*), rs4994 (Trp64Arg) гена β_3 -адренорецептора (*ADRB3*), rs1799883 (Ala54Thr) гена *FABP2* с помощью алгоритма снижения размерности MDR, при сравнении групп детей с БА, ассоциированной с ожирением определена значимая модель взаимодействия генов *ADRB3* и *FABP2*. Данная двухлокусная модель межгенного взаимодействия характеризуется 100% воспроизводимостью (Cross validation consistence – 10/10), OR=10,87; 95%CI [4,8–24,5]. Согласно данной модели повышенный риск ожирения имеют дети с БА со следующими генотипами: Trp64Arg *ADRB3* и Ala54Thr *FABP2*; Trp64Arg *ADRB3* и Thr54Thr *FABP2*; Trp64Trp *ADRB3*, и Ala54Thr *FABP2*, Trp64Trp *ADRB3* и Thr54Thr *FABP2* (рис.).

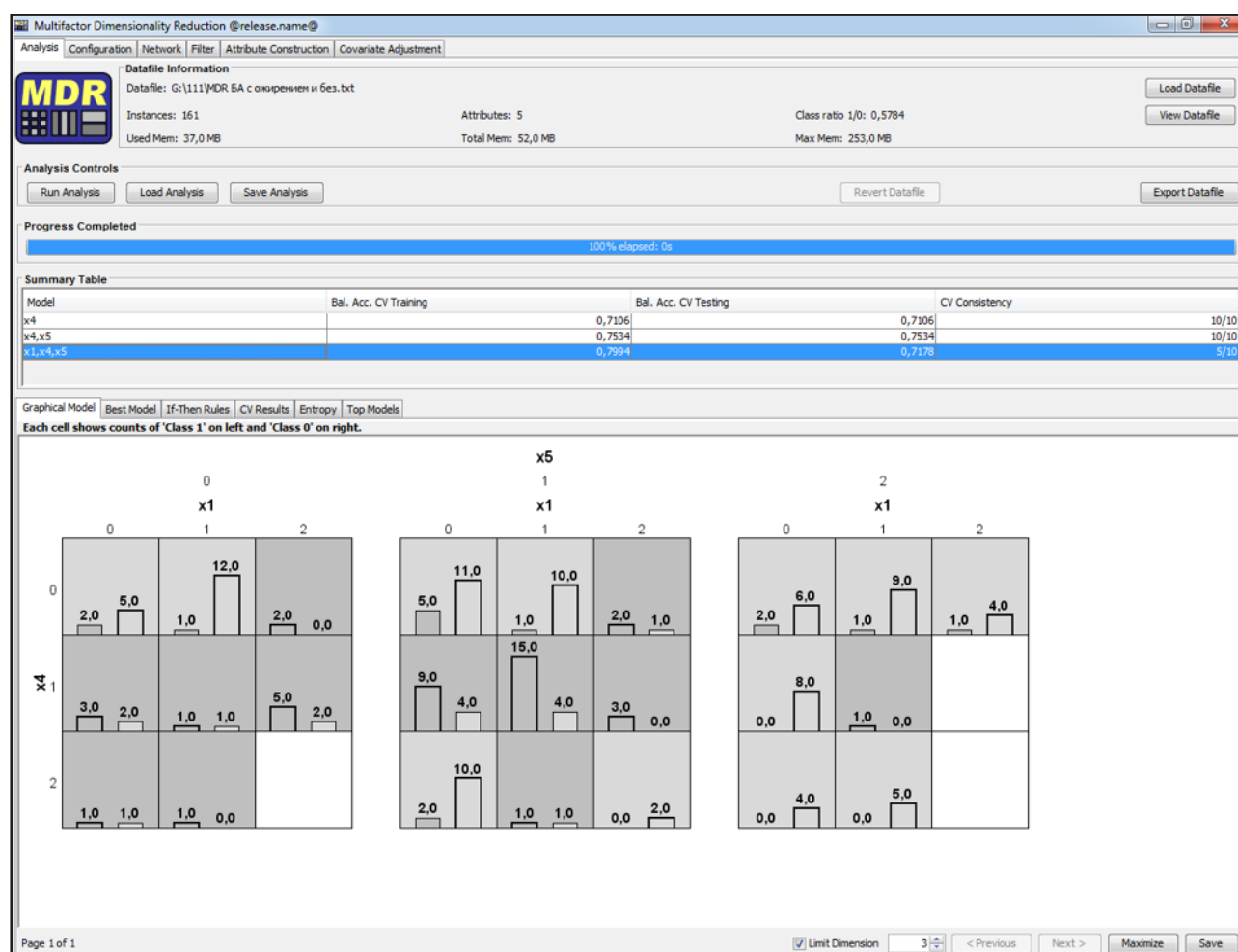


Рис. Распределение сочетаний генотипов полиморфных вариантов генов обмена веществ у больных детей с БА, ассоциированной с ожирением. Темно-серые квадраты – сочетания генотипов повышенного риска ожирения у детей с БА, серые – пониженного риска, белые – сочетания не найдены. Левые столбики в каждом квадрате – больные БА с ожирением, правые – больные БА с нормальным ИМТ.

Результаты проведенного анализа межгенных взаимодействий пяти полиморфизмов генов обмена веществ rs1801282 (Pro12Ala) гена *PPARG*, rs1042713 (Arg16Gly) и rs1042714 (Gln27Glu) гена β_2 -адреноре-

цептора (*ADRB2*), rs4994 (Trp64Arg) гена β_3 -адренорецептора (*ADRB3*), rs1799883 (Ala54Thr) гена *FABP2* с помощью алгоритма снижения размерности MDR, при сравнении групп детей с БА, ассоциированной с ожи-

рением и отсутствием контроля заболевания выделил другую статистически значимую двухлокусную модель взаимодействия генов rs1042713 гена *ADRB2* и *PPARG* ($OR=7,75$; $95\%CI [2,2-27,5]$). Согласно данной модели повышенный риск отсутствия контроля заболевания у пациентов с БА, ассоциированной с ожирением, имеют дети со следующими генотипами: Arg16Gly *ADRB2* и Pro12Ala *PPARG*, Arg16Gly *ADRB2* и Ala12Ala *PPARG*, Gly16Gly *ADRB2* и Pro12Ala *PPARG*, Gly16Gly *ADRB2* и Ala12Ala *PPARG*.

Это соответствует данным исследователей, что генотип однонуклеотидного полиморфизма *ADRB2* Gly16Arg (SNP) ассоциируется как с обострением астмы во время непрерывной терапии β -агонистами [17], так и взаимосвязано с ожирением и генетическими вариантами адренергических рецепторов в разных популяциях [10].

Многие исследователи предполагают, что ожирение увеличивает риск возникновения БА и изменяет распространенную астму в сторону более трудно контролируемого фенотипа [18]. Но, тем, не менее, имеются данные о том, что детская астма также способствует развитию детского ожирения [19], что подтверждают и проведенные нами исследования.

Таким образом, изучение пяти полиморфизмов 4 генов обмена веществ свидетельствует о том, что БА у пациентов с ожирением ассоциирована с rs1042713 (Arg16Gly) и rs1042714 (Gln27Glu) гена β_2 -адренорецептора (*ADRB2*), rs1801282 Ala54Thr (G163A) гена *FABP2*.

Полученные результаты анализа межгенных взаимодействий свидетельствуют, что ключевая роль в формировании предрасположенности к ожирению у пациентов с БА принадлежит ассоциации полиморфных вариантов генов *ADRB3* (rs4994) и *FABP2* (rs1799883), а риск неконтролируемого течения астмы у детей с ожирением имеют пациенты с наличием сочетания полиморфизмов rs1042713 гена *ADRB2* и rs1801282 гена *PPARG*, о чем свидетельствуют выявленные двухлокусные модели межгенных взаимодействий, определяющие предрасположенность к ожирению у детей с БА и влияющие на течение заболевания.

Идентификация генетических предикторов как БА, так и ожирения, имеет важное значение для выявления лиц с повышенным риском развития данного заболевания, что позволяет своевременно провести среди них комплекс профилактических мероприятий.

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. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Васильева О.С., Геппе Н.А., Игнатова Г.Л., Княжеская Н.П., Малахов А.Б., Мещерякова Н.Н., Ненашева Н.М., Фассахов Р.С., Хаитов Р.М., Ильина Н.И., Курбачева О.М., Астафьева Н.Г., Демко И.В., Фомина Д.С., Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А., Вишнева Е.А., Новик Г.А. Бронхиальная астма: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. Пульмонология. 2022. Т.32, №3. С.393–447. EDN: HZEHSI. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-3-393-447>
2. Балаболкин И.И., Булгакова В.А., Пинелис В.Г., Тюменцева Е.С. Фармакогенетика и индивидуализированный подход к терапии бронхиальной астмы // Бюллетень сибирской медицины. 2017. Т.16, №2. С.20–31. EDN: ZAOSGV. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2017-2-20-31>
3. 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.
4. Новикова В.П., Эглит А.Э. Бронхиальная астма и ожирение у детей // Вопросы детской диетологии. 2014. Т.12, №3. С.46–51. EDN: SLPOCJ.
5. Потапова Н.Л., Гаймоленко И.Н., Смоляков Ю.Н. Анализ значимых факторов при тяжелой бронхиальной астме у детей // Вопросы практической педиатрии. 2020. Т.15, №1. С.35–41. EDN: NEQHOC. <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2020-1-35-41>
6. Смирнова А.Ю., Гноевых В.В., Портнова Ю.А. Генетические аспекты мультифакторных бронхообструктивных заболеваний // Ульяновский медико-биологический журнал. 2014. №1. С.8–18. EDN: SFRQZN.
7. Молостова Т.Н. Генетические различия β_2 -адренорецепторов и их клиническое значение // Практическая пульмонология. 2017. №2. С.63–69. EDN: ZSHJDH.
8. Mohamed-Hussein A.A.R., Sayed S.S., Eldien H.M.S., Assar A.M., Yehia F.E. Beta 2 Adrenergic Receptor Genetic Polymorphisms in Bronchial Asthma: Relationship to Disease Risk, Severity, and Treatment Response // Lung. 2018. Vol.196. P.673–680. <https://doi.org/10.1007/s00408-018-0153-3>
9. Телепнёва Р.С., Евсеева Г.П., Наговицына Е.Б., Супрун С.В., Лебедько О.А. Полиморфизм гена *ADRB2* у детей с бронхиальной астмой и ожирением // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2020. Вып.77. С.87–98. EDN: NQAMDD. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2020-77-87-98>

10. Lima J.J., Feng H., Duckworth L., Wang J., Sylvester J.E., Kissoon N., Garg H. Association analyses of adrenergic receptor polymorphisms with obesity and metabolic alterations // *Metabolism*. 2007. Vol.56, Iss.6. P.757–765. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2007.01.007>
11. De Luis D.A., Gonzalez Sagrado M., Aller R., Izaola O., Conde R. Influence of the Trp64Arg polymorphism in the beta 3 adrenoreceptor gene on insulin resistance, adipocytokine response, and weight loss secondary to lifestyle modification in obese patients // *Eur. J. Int. Med*. 2007. Vol.18, Iss.8. P.587–592. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2007.04.019>
12. Бородин С.В., Гаппарова К.М., Зайнуудинов З.М., Григорьян О.Н. Генетические предикторы развития ожирения // *Ожирение и метаболизм*. 2016. Т.13, №2. С.7–13. EDN: WWJOMZ. <https://doi.org/10.14341/OMET201627-13>
13. 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>
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. 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 PPAR γ 2 в патогенез бронхиальной астмы с ожирением у детей // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2022. Вып.85. С.56–64. EDN: BOWQTQ. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2022-85-56-64>
16. Исакова Ж.Т., Талайбекова Э.Т., Жыргалбекова Б.Ж., Миррахимов Э.М., Алдашева Н.М., Алдашев А.А. Межгенные взаимодействия и вклад полиморфных локусов генов KCNJ11, ADIPOQ, оментина, лептина, TCF7L2 и PPAR γ в развитие сахарного диабета 2-го типа в кыргызской популяции: предварительные результаты исследования по типу случай–контроль с использованием MDR-анализа // *Проблемы эндокринологии*. 2018. Т.64, №4. С.216–225. EDN: VJXIWQ. <https://doi.org/10.14341/probl8344>
17. Lima J.J., Blake K.V., Tantisira K.G., Weiss S.T. Pharmacogenetics of asthma // *Curr. Opin. Pulm. Med*. 2009. Vol.15, Iss.1. P.57–62. <https://doi.org/10.1097/MCP.0b013e32831da8be>
18. Deng X., Ma J., Yuan Y., Zhang Z., Niu W. Association between overweight or obesity and the risk for childhood asthma and wheeze: An updated meta-analysis on 18 articles and 73 252 children // *Pediatr. Obes*. 2019. Vol.14, Iss.9. Article number: e12532. <https://doi.org/10.1111/ijpo.12532>
19. Chen Zh., Salam M.T., Alderete T.L., Habre R., Bastain Th.M., Berhane K., Gilliland F.D. Effects of Childhood Asthma on the Development of Obesity among School-aged Children // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2017. Vol.195, Iss.9. P.1181–1188. <https://doi.org/10.1164/rccm.201608-1691OC>

REFERENCES

1. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Belevskiy A.S., Vasil'eva O.S., Geppe N.A., Ignatova G.L., Knyazheskaya N.P., Malakhov A.B., Meshcheryakova N.N., Nenasheva N.M., Fassakhov R.S., Khaitov R.M., Il'ina N.I., Kurbatcheva O.M., Astafieva N.G., Demko I.V., Fomina D.S., Namazova-Baranova L.S., Baranov A.A., Vishneva E.A., Novik G.A. [Federal guidelines on diagnosis and treatment of bronchial asthma]. *Pulmonologiya* 2022; 32(3):393–447 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-3-393-447>
2. Balabolkin I.I., Bulgakova V.A., Pinelis V.G., Tyumentseva E.S. [Pharmacogenetics and individualized approach to the therapy of bronchial asthma]. *Bulletin of Siberian Medicine* 2017; 16(2):20–31 (in Russian). <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2017-2-20-31>
3. 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). <https://elibrary.ru/buhtor>
4. Novikova V.P., Eglit A.E. [Bronchial asthma and obesity in children]. *Voprosy detskoy dietologii = Pediatric Nutrition* 2014; 12(3):46–51 (in Russian). <https://elibrary.ru/slpcj>
5. Potapova N.L., Gaymolenko I.N., Smolyakov Yu.N. [Analysis of significant risk factors in children with severe bronchial asthma]. *Vopr. prakt. Pediatr. (Clinical Practice in Pediatrics)* 2020; 15(1):35–41 (in Russian). <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2020-1-35-41>
6. Smirnova A.U., Gnoevykh V.V., Portnova J.A. [Genetic aspects of multifactorial chronic bronchial obstructive diseases]. *Ulyanovsk Medico-biological Journal* 2014; (1):8–18 (in Russian). <https://elibrary.ru/sfrqzn>
7. Molostova T.N. [Genetic Variability of β 2-adrenoreceptors and its Clinical Importance]. *Prakticheskaya pulmonologiya* 2017; (2):63–69 (in Russian). <https://elibrary.ru/zshjdh>
8. Mohamed-Hussein A.A.R., Sayed S.S., Eldien H.M.S., Assar A.M., Yehia F.E. Beta 2 Adrenergic Receptor Genetic Polymorphisms in Bronchial Asthma: Relationship to Disease Risk, Severity, and Treatment Response. *Lung* 2018; 196: 673–680. <https://doi.org/10.1007/s00408-018-0153-3>
9. Telepneva R.S., Evseeva G.P., Nagovitsina E.B., Suprun S.V., Lebed'ko O.A. [ADRB2 gene polymorphism in chil-

dren with asthma and obesity]. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2020; (77):87–98 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2020-77-87-98>

10. Lima J.J., Feng H., Duckworth L., Wang J., Sylvester J.E., Kissoon N., Garg H. Association analyses of adrenergic receptor polymorphisms with obesity and metabolic alterations. *Metabolism* 2007; 56(6):757–765. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2007.01.007>

11. De Luis D.A., Gonzalez Sagrado M., Aller R., Izaola O., Conde R. Influence of the Trp64Arg polymorphism in the beta 3 adrenoreceptor gene on insulin resistance, adipocytokine response, and weight loss secondary to lifestyle modification in obese patients. *Eur. J. Int. Med.* 2007; 18(8):587–592. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2007.04.019>

12. Borodina S.V., Gapparova K.M., Zainudiniv Z.M., Grigorian O.N. [Genetic predictors of obesity development]. *Obesity and metabolism* 2016; 13(2):7–13 (in Russian). <https://doi.org/10.14341/OMET201627-13>

13. Vales-Villamarín C., de Dios O., Pérez-Nadador I., Gavela-Pérez T., Soriano-Guillén L., Garcés C. PPARγ2 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>

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. 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 PPARγ2 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). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2022-85-56-64>

16. Isakova Z.T., Talaibekova E.T., Zhyrgalbekova B.Z., Mirrakhimov E.M., Aldasheva N.M., Aldashev A.A. Gene-gene interactions and the contribution of polymorphic loci of the KCNJ11, ADIPOQ, omentin, leptin, TCF7L2 and PPARγ genes to the development of type 2 diabetes mellitus in the Kyrgyz population: a case-control genetic association study using MDR analysis. *Problems of Endocrinology* 2018; 64(4):216–225. <https://doi.org/10.14341/probl8344>

17. Lima J.J., Blake K.V., Tantisira K.G., Weiss S.T. Pharmacogenetics of asthma. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2009; 15(1):57–62. <https://doi.org/10.1097/MCP.0b013e32831da8be>

18. Deng X., Ma J., Yuan Y., Zhang Z., Niu W. Association between overweight or obesity and the risk for childhood asthma and wheeze: An updated meta-analysis on 18 articles and 73 252 children. *Pediatr. Obes.* 2019; 14(9):e12532. <https://doi.org/10.1111/ijpo.12532>

19. Chen Zh., Salam M.T., Alderete T.L., Habre R., Bastain Th.M., Berhane K., Gilliland F.D. Effects of Childhood Asthma on the Development of Obesity among School-aged Children. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 195(9):1181–1188. <https://doi.org/10.1164/rccm.201608-1691OC>

Информация об авторах:

Галина Петровна Евсеева, д-р мед. наук, зам. директора по научной работе, главный научный сотрудник группы медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка лаборатории комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии, 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

Регина Сергеевна Телепнёва, 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

Елена Борисовна Наговицына, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник группы молекулярно-генетической диагностики лаборатории комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии, 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:

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, 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: evseeva@yandex.ru

Regina S. Telepneva, MD, Staff Scientist of the Group of Health and Environmental Problems of Mother and Child Health, 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: pupykin84@mail.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

Стефания Викторовна Супрун, д-р мед. наук, главный научный сотрудник группы медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка лаборатории комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии, 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

Stefania V. Suprun, MD, PhD, DSc (Med.), Main Staff Scientist of the Group of Health and Environmental Problems of Mother and Child Health, 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

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

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 14.08.2023
Принята к печати 29.08.2023*

*Received August 14, 2023
Accepted August 29, 2023*
