

УДК 616.248-053.2:575.22:613.24

DOI: 10.36604/1998-5029-2023-89-79-87

ИЗУЧЕНИЕ АССОЦИИИ ПОЛИМОРФИЗМА rs1799883 ГЕНА *FABP2* У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ОЖИРЕНИЕМ

Р.С.Телепнева¹, Г.П.Евсеева¹, Е.Б.Наговицына¹, Е.Н.Супрун^{1,2}, 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. В настоящее время выделяют отдельный фенотип «бронхиальная астма – ожирение», проявляющийся более тяжелым течением заболевания, низкими показателями достижения контроля бронхиальной астмы (БА), резистентностью к базисной терапии. Астма, как и ожирение, признаны классическим примером мультифакториальных заболеваний, в основе которых лежит достаточно сложная генная сеть. Продолжается активный поиск генетических маркеров, характеризующих индивидуальные особенности метаболизма человека. Особый интерес представляют гены, участвующие в регуляции жирового и углеводного обменов. **Цель.** Анализ ассоциаций полиморфных локусов, Ala54Thr (G163A) гена *FABP2* с БА различной степени тяжести и контролем течения астмы у детей. **Материалы и методы.** Обследован 161 ребенок с БА в периоде ремиссии методом сплошной выборки, из них 59 пациентов с ожирением 1-3 степени без сопутствующей эндокринной патологии. Обследование включало общеклинические, функциональные, инструментальные методы. Уровень контроля БА определяли согласно критериям GINA (2018). Биохимическое исследование проводилось на автоматическом анализаторе SAPHIRE 400 (Япония). 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.** Нами не выявлено ассоциаций наличия полиморфных локусов гена *FABP2* с ожирением. Определено, что у детей с БА частоты носительства гомозиготного генотипа Thr/Thr и минорного аллеля Thr увеличена в 1,5 раза по сравнению с контрольной группой (ОШ 9,043; 95%ДИ [2,093–39,073], $p=0,0011$ и ОШ 2,946; 95%ДИ [1,698–5,111], $p=0,001$, соответственно), а у детей с БА с наличием и отсутствием контроля над заболеванием носительство гомозиготного генотипа Thr/Thr (AA) и редкого аллеля A повышало риск неконтролируемого течения астмы (ОШ 2,42; 95%ДИ [1,23–4,79], $p=0,03$ и ОШ 1,75; 95%ДИ [1,119–2,736], $p=0,01$). Частота гомозиготного генотипа Ala/Ala и частого аллеля Ala выявлялась в 1,5 раза чаще у детей, у которых БА ассоциирована с ожирением (ОШ 2,176; 95%ДИ [1,001–4,727], $p=0,0008$ и ОШ 2,378; 95%ДИ [1,495–3,780], $p=0,0002$, соответственно). **Заключение.** Хотя нами не выявлено ассоциаций наличия полиморфных локусов гена *FABP2* с ожирением, показано, что у детей с генотипами Ala54Thr+Thr54Thr достоверно выше уровень глюкозы ($4,9\pm0,06$ ммоль/л по сравнению с носителями генотипа Ala54Ala – $4,0\pm0,06$ ммоль/л, $p<0,001$), холестерина ($4,8\pm0,4$ ммоль/л по сравнению с носителями генотипа Ala54Ala – $3,93\pm0,1$ ммоль/л, $p<0,05$) и ЛПНП ($2,55\pm0,09$ ммоль/л по сравнению с носителями генотипа Ala54Ala – $2,26\pm0,1$ ммоль/л, $p<0,05$). Очевидна необходимость дальнейшего исследования влияния полиморфизма гена на показатели углеводного и липидного обмена в зависимости от характера рационов питания.

Контактная информация

Регина Сергеевна Телепнева, 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, 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, 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, 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., Супрун С.В., Лебедько О.А. Изучение ассоциации полиморфизма rs1799883 гена *FABP2* у детей с бронхиальной астмой, ассоциированной с ожирением // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2023. Вып. 89. С. 79–87. DOI: 10.36604/1998-5029-2023-89-79-87

For citation:

Telepneva R.S., Evseeva G.P., Nagovitsyna E.B., Suprun E.N., Suprun S.V., Lebed'ko O.A. Study of association of the polymorphism rs1799883 of the *FABP2* gene in children with bronchial asthma associated with obesity. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2023; (89):79–87 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2023-89-79-87

Эти вопросы требуют 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, *FABP2*.

STUDY OF ASSOCIATION OF THE POLYMORPHISM rs1799883 OF THE *FABP2* GENE IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA ASSOCIATED WITH OBESITY

R.S.Telepneva¹, G.P.Evseeva¹, E.B.Nagovitsyna¹, E.N.Suprun^{1,2}, S.V.Suprun¹, O.A.Lebed'ko¹

¹*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*

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

SUMMARY. Introduction. Currently, there is a separate phenotype “bronchial asthma – obesity”, manifested by a more severe course of the disease, low rates of achieving asthma control, resistance to basic therapy. Asthma, like obesity, is recognized as a classic example of multifactorial diseases, which are based on a rather complex gene network. The active search for genetic markers characterizing individual characteristics of human metabolism continues. Of particular interest are the genes involved in the regulation of fat and carbohydrate metabolism. **Aim.** Analysis of associations of polymorphic loci Ala54Thr (G163A) of the *FABP2* gene with bronchial asthma of varying severity and control of asthma in children. **Materials and methods.** 161 children with bronchial asthma in remission were examined by a continuous sampling method, of which 59 patients with obesity of 1-3 degrees without concomitant endocrine pathology. The examination included general clinical, functional, and instrumental methods. The level of asthma control was determined according to the GINA criteria (2018). The biochemical study was carried out on an automatic analyzer SAPHIRE 400 (Japan). 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.** We have not identified associations of the presence of polymorphic loci of the *FABP2* gene with obesity. It was determined that in children with bronchial asthma, the frequency of carrying the homozygous genotype Thr/Thr and the minor allele Thr increased by 1.5 times compared to the control group (OR 9.043; 95%CI [2,093–39,073], $p=0.0011$ and OR 2.946; 95%CI [1,698–5,111], $p=0.001$, respectively), and in children with bronchial asthma with and without asthma control, the carriage of the homozygous Thr/Thr genotype and the rare A allele increased the risk of uncontrolled bronchial asthma (OR 2.42; 95%CI [1.23–4.79], $p=0.03$ and OR 1.75; 95%CI [1,119–2,736], $p=0.01$), the frequency of the homozygous Ala/Ala genotype and the frequent Ala allele was detected 1.5 times more often in children with bronchial asthma associated with obesity (OR 2.176; 95%CI [1.001–4.727], $p=0.0008$ and OR 2.378; 95%CI [1.495–3.780], $p=0.0002$, respectively). **Conclusion.** Although we have not identified associations of the presence of polymorphic loci of the *FABP2* gene with obesity, it has been shown that children with Ala54Thr+Thr54Thr genotypes have significantly higher glucose levels (4.9 ± 0.06 mmol/L compared with carriers of the Ala54Ala genotype 4.0 ± 0.06 mmol/L, $p<0.001$), cholesterol (4.8 ± 0.4 mmol/L compared with carriers of the Ala54Ala genotype 3.93 ± 0.1 mmol/L, $p<0.05$) and low density lipoproteins (2.55 ± 0.09 mmol/L compared with carriers of the Ala54Ala genotype 2.26 ± 0.1 mmol/L, $p<0.05$). There is an obvious need for further investigation of the effect of gene polymorphism on the indicators of carbohydrate and lipid metabolism, depending on the nature of diets. These issues require further study as part of 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, *FABP2* gene.

Бронхиальная астма (БА) – гетерогенное заболевание, представленное разными клиническими фенотипами. Возрастное распространение астмы и ожирения среди населения, а также выявление особенностей течения БА у пациентов с повышенным индексом массы тела (ИМТ) способствовали подробному изучению в последние годы фенотипа астмы в сочетании с ожирением, когда наличие и выраженность ожирения определяют более тяжелое течение БА и может служить критерием, прогнозирующим худший ответ на терапию астмы [1, 2]. Хотя точная природа этой ассоциации остается неясной, многие исследователи предполагают, что ожирение увеличивает риск возникновения БА и изменяет астму в сторону более трудно контролируемого фенотипа, что делает необходимой разработку специального терапевтического под-

хода при лечении больных с особым феноменом «астма-ожирение» [3–5]. В литературе описывается множество возможных патогенетических механизмов, которые могут являться причиной более тяжелого течения БА у детей с избыточной массой тела и ожирением – генетическая предрасположенность, механическая теория, неатопический механизм воспаления, системное воспаление [6–8].

Одной из гипотез по поводу взаимосвязи БА и ожирения является теория системного воспаления, основополагающую роль в которой играет метаболически активная висцеральная жировая ткань которая синтезирует как провоспалительные (лептин, TNF α , IL-6 и др.), так и противовоспалительные (адипонектин, IL-10) цитокины. По мере повышения ИМТ развивается дисбаланс цитокинов со смещением в сторону провос-

палительных медиаторов и формированием «метаболического» воспаления. Вырабатываемые в жировой ткани провоспалительные адипоцитокнины, поступая в системный кровоток, а затем в бронхиальное дерево, могут вызывать или усугублять воспаление в дыхательных путях и приводить к прогрессированию БА [8–11].

В настоящее время пристальное внимание исследователей уделено поиску генов предрасположенности и анализу взаимосвязи их полиморфизмов с различными компонентами данного фенотипа заболевания. Однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) – наиболее распространенный тип генетических вариаций между людьми, являются ключевыми игроками в подходе персонализированной медицины. Количество генов-кандидатов, которые потенциально могут влиять на различные компоненты, как БА, так и ожирения, 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 [9, 12].

Это объясняет гетерогенность патологических процессов и требует изучения других звеньев патогенеза, которые влияют на характер течения астмы, определяют или модифицируют подходы к диагностике и лечению и связаны с функционированием жировой ткани [13]. Особый интерес представляют гены, участвующие в регуляции жирового и углеводного обмена [14, 15].

Одним из наиболее перспективных генетических маркеров-кандидатов является ген *FABP2*, который кодирует белок, связывающий и транспортирующий жирные кислоты в кишечнике. Белок, связывающий жирные кислоты, состоит из 4 экзонов и 3 интронов, содержит 131 аминокислоту и располагается в хромосомной области 4q28–4q31. Замена гуанина на аланин в кодоне 54 гена *FABP2* приводит к замене аланина на треонин (с Ala54 на Thr54) в экзоне 2 (rs1799883). Треонинсодержащий белок обладает гораздо большим родством к длинноцепочечным жирным кислотам, чем аланинсодержащий вариант [16]. Нуклеотидный вариант («G» или «A») в точке полиморфизма Ala54Thr (G163A) rs1799883 в этом гене приводит к синтезу разных вариантов белка. Один из них лучше связывается с жирными кислотами и, соответственно, люди с таким вариантом гена (генотип GA или AA полиморфизма rs1799883) эффективней усваивают жиры из потребляемой пищи, имеют более высокий ИМТ по сравнению с обладателями альтернативного варианта гена *FABP2* [17].

Метаанализ выявил достоверную ассоциацию данного варианта с ожирением (аллель Thr: OR=1,15, CI=1,02–1,30, p=0,02) [18]. Многие, но не все исследования показали, что эта аминокислотная замена является функциональной мутацией, которая приводит к физиологическим последствиям на молекулярном, кле-

точном и органном уровнях. На данный момент ведутся дополнительные исследования в поиске ассоциаций [19]. Представляется актуальным поиск ассоциаций полиморфизма гена метаболизма липидов *FABP2* с клиническим течением и контролем заболевания у детей с БА и ожирением.

Цель исследования – анализ ассоциаций полиморфных локусов Ala54Thr (G163A) гена *FABP2* с БА различной степени тяжести и контролем течения астмы у детей.

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 на базе клиники Хабаровского филиала ДНЦ ФПД – НИИ ОМИД был обследован 161 ребенок с диагнозом БА, средний возраст которых составил 12,6±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. Уровень контроля БА определяли согласно критериям GINA (2018). Группу сравнения составили дети, страдающие ожирением без сопутствующего заболевания БА (n=137). 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). 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.

Биохимическое исследование показателей белкового, углеводного и липидного спектра сыворотки

крови (общий холестерин, триглицериды, холестерин липопротеинов высокой плотности, холестерин липопротеинов низкой плотности) проводилось на биохимическом автоматическом анализаторе SAPHIRE 400 (Япония). Концентрацию гликозилированного гемоглобина (HbA1c) определяли с использованием тест-систем DiaSys Diagnostic Systems GmbH на анализаторе HbA1c InnovaStar (Германия).

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 OR с расчетом 95% доверительного интервала CI. Взаимозависимость

признаков определена с применением бисериального коэффициента корреляции. Критическая величина уровня значимости принята равной 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Полученное в исследовании распределение частоты генотипа rs1799883 гена *FABP2* соответствовало равновесному распределению Харди-Вайнберга ($\chi^2=2,08$; $p=0,13$). Частота гомозиготных носителей генотипа Ala/Ala (GG) гена *FABP2* среди всех обследованных детей составила 36%, гетерозиготных носителей Ala/Thr (GA) генотипа выявлено 44,8% и гомозиготные носители Thr/Thr (AA) генотипа составили 19,2%. Распространенность мутантного аллеля Thr, связанного с ранними нарушениями углеводного обмена, составила 41,6%, что выше, чем в европейской популяции (27%) и у жителей республики Татарстан (32,7%) [20].

Не выявлено статистически значимых различий по частотам генотипов и аллелей полиморфизмов rs1799883 гена *FABP2* между группами пациентов с ожирением и контрольной группой. Однако у детей с БА выявлено увеличение в 1,5 раза частоты носительства гомозиготного генотипа Thr/Thr (AA) и минорного аллеля A по сравнению с контрольной группой (ОШ 9,043; 95%ДИ [2,093-39,073], $p=0,0011$ и ОШ 2,946; 95%ДИ [1,698-5,111], $p=0,001$, соответственно) (табл. 1).

Таблица 1

Частоты генотипов и аллелей полиморфизма rs1799883 Ala54Thr гена *FABP2* у обследованных детей

| Группы детей | | Генотипы, n (%) | | | Аллели, n (%) | |
|--------------|------------------------|------------------------------|------------------------------|-------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | | Ala54/Ala54 (абс/частота) | Ala54/Thr54 (абс/частота) | Thr/Thr (AA) (абс/частота) | Ala (G) (абс/частота) | Thr (A) (абс/частота) |
| БА | Все (n=161) | 33 / 0,205 | 71 / 0,4410 | 57 / 0,3540 | 137 / 0,43 | 185 / 0,57 |
| | Ожирение (n=59) | 17 / 0,29 | 32 / 0,54 | 10 / 0,17 | 66 / 0,56 | 52 / 0,44 |
| | Нормальный ИМТ (n=102) | 16 / 0,16 | 39 / 0,38 | 47 / 0,46 | 71 / 0,35 | 133 / 0,65 |
| Ожирение | (n=137) | 72 / 0,53 | 60 / 0,44 | 5 / 0,04 | 204 / 0,74 | 70 / 0,26 |
| Контроль | (n=35) | 15 / 0,4286 | 18 / 0,5143 | 2 / 0,0571 | 48 / 0,69 | 22 / 0,31 |

При анализе ассоциаций исследуемого нами полиморфизма с клиническим течением заболевания в разных сочетаниях и ИМТ, нами не выявлено статистически значимых закономерностей.

Сравнение частоты генотипов и аллелей полиморфизма rs1799883 Ala54Thr (G163A) гена *FABP2* у больных БА детей с контролем и отсутствием контроля над заболеванием показало, что носительство гомозиготного генотипа Thr/Thr и редкого аллеля Thr ассоциировано с риском неконтролируемого течения астмы (ОШ 2,42; 95%ДИ [1,23-4,79], $p=0,03$ и ОШ 1,75;

95%ДИ [1,119-2,736], $p=0,01$) (табл. 2).

Оценка связи генотипа и аллелей полиморфного локуса rs1799883 гена *FABP2* в группах пациентов с БА, ассоциированной с ожирением, и у детей с БА с нормальным ИМТ показала, что частота гомозиготного генотипа Ala/Ala (GG) и частота аллеля Ala (G), выявлялась в 1,5 раза чаще у детей, у которых БА ассоциирована с ожирением (ОШ 2,176; 95%ДИ [1,001-4,727], $p=0,0008$ и ОШ 2,378; 95%ДИ [1,495-3,780], $p=0,0002$, соответственно) (табл. 3).

Таблица 2

Частоты генотипов и аллелей полиморфизма rs1799883 Ala54Thr (G163A) гена *FABP2* у детей с БА с наличием и отсутствием контроля над заболеванием

| Гены / SNP | Генотип / аллель | Частоты аллелей/генотипов | | χ^2 | p | OR | |
|---|------------------|-------------------------------|----------------------------|----------|------|----------|-------------|
| | | БА отсутствие контроля (n=88) | БА наличие контроля (n=73) | | | значение | 95%CI |
| FABP2 | Генотипы | | | | | | |
| | Ala/Ala (GG) | 15 / 0,17 | 18 / 0,25 | 6,8 | 0,03 | 0,628 | 0,291–1,355 |
| | Ala/Thr (GA) | 34 / 0,39 | 37 / 0,51 | | | 0,613 | 0,327–1,148 |
| | Thr/Thr (AA) | 39 / 0,44 | 18 / 0,25 | | | 2,432 | 1,234–4,793 |
| | Аллели | | | | | | |
| | Ala (G) | 64 / 0,36 | 73 / 0,5 | 6,07 | 0,01 | 0,571 | 0,366–0,893 |
| | Thr (A) | 112 / 0,64 | 73 / 0,5 | | | 1,750 | 1,119–2,736 |
| Соответствие равновесию Харди-Вайнберга | | $\chi^2=2,401$ p=0,16 | $\chi^2=0,0137$ p=0,91 | | | | |

Таблица 3

Частоты генотипов и аллелей полиморфизма rs1799883 Ala54Thr (G163A) гена *FABP2* у детей с БА, ассоциированной с ожирением

| Гены / SNP | Генотип / аллель | Частоты аллелей/генотипов | | χ^2 | p | OR | |
|---|------------------|-----------------------------|-----------------------------|----------|--------|----------|-------------|
| | | БА с ожирением (n=59) | БА с нормальным ИМТ(n=102) | | | значение | 95%CI |
| FABP2 | Генотипы | | | | | | |
| | Ala/Ala (GG) | 17 / 0,29 | 16 / 0,16 | 14,27 | 0,0008 | 2,176 | 1,001–4,727 |
| | Ala/Thr (GA) | 32 / 0,54 | 39/ 0,38 | | | 1,915 | 1,000–3,665 |
| | Thr/Thr (AA) | 10 / 0,17 | 47 / 0,46 | | | 0,239 | 0,109–0,523 |
| | Аллели | | | | | | |
| | Ala (G) | 66 / 0,56 | 71 / 0,35 | 13,65 | 0,0002 | 2,378 | 1,495–3,780 |
| | Thr (A) | 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 | | | | |

Также у больных БА, ассоциированной с ожирением, получены статистически значимые различия по частоте выявления гетерозиготного варианта Ala/Thr (GA) (ОШ 1,915; 95%ДИ [1,00–3,665]; p=0,04). Отношение шансов для гомозиготных носителей редкого гомозиготного генотипа Thr/Thr (AA) в группе детей с БА, ассоциированной с ожирением, с наличием отсутствием контроля заболевания составило ОШ 1,609; 95%ДИ [0,371–6,982] (p=0,52). Таким образом, исследования не выявили вклада генотипа rs1799883 гена *FABP2* в контроль над заболеванием у детей с БА, ассоциированной с ожирением. Видимо участие полиморфизма rs1799883 Ala54Thr (G163A) гена *FABP2* у детей с БА происходит за счет других патогенетиче-

ских механизмов.

Во многих исследованиях описывается взаимосвязь носительства аллеля Thr с дислипидемией и нарушениями углеводного обмена. Инсулинорезистентность и, как следствие, увеличение свободного инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) глубоко затрагивают несколько органов и систем, в том числе дыхательную. Инсулин и ИФР-1 влияют на развитие бронхиальной обструкции и БА [21], повышают пролиферацию легочных фибробластов, тем самым ускоряя ремоделирование дыхательных путей. В метаанализе, проведенном в 2010 году, была выявлена связь между носительством аллеля Thr и повышенным уровнем триглицеридов, общего холестерина и липопротеинов

низкой плотности (ЛПНП), в то время как уровень липопротеинов высокой плотности имел тенденцию к снижению [22].

Сравнительный анализ биохимических показателей сыворотки крови в зависимости от генотипа гена *FABP2* показал (рис.), что у детей с генотипами

Ala54Thr+Thr54Thr по сравнению с носителями генотипа Ala54Ala был достоверно выше уровень глюкозы ($4,9 \pm 0,06$ и $4,0 \pm 0,06$ ммоль/л, соответственно, $p < 0,001$), общего холестерина ($4,8 \pm 0,4$ и $3,93 \pm 0,1$ ммоль/л, соответственно, $p < 0,05$) и ЛПНП ($2,55 \pm 0,09$ и $2,26 \pm 0,1$ ммоль/л, $p < 0,05$, соответственно).

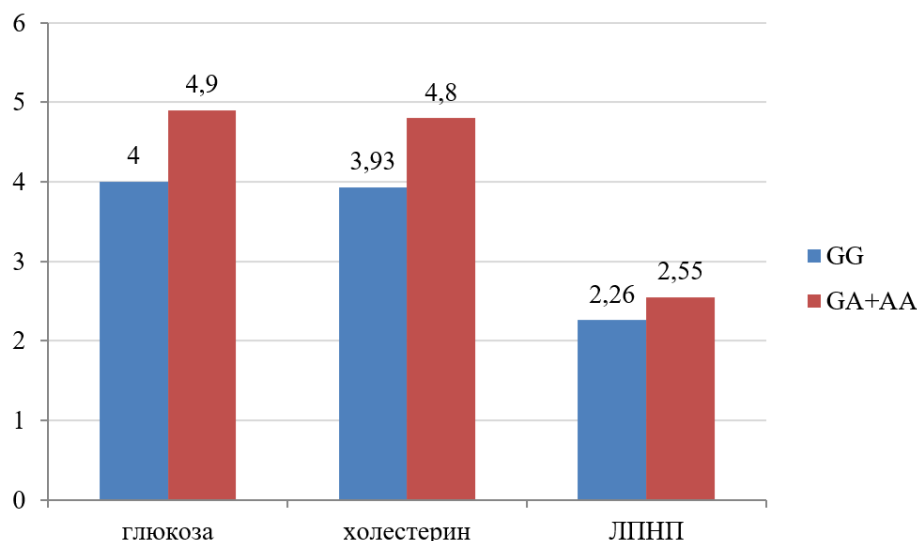


Рис. Сравнительный анализ уровня глюкозы, холестерина и ЛПНП в зависимости от генотипа гена *FABP2* (ммоль/л).

Корреляционный анализ выявил значимые взаимосвязи между наличием генетического полиморфизма Ala54Thr+Thr54Thr гена *FABP2* и уровнем глюкозы ($rpb=0,448$; $p < 0,001$) холестерина ($rpb=0,33$; $p < 0,05$) и ЛПНП ($rpb=0,486$; $p < 0,05$).

Таким образом, определено, что у детей с БА частота носительства гомозиготного генотипа Thr/Thr и минорного аллеля Thr увеличена в 1,5 раза по сравнению с контрольной группой, и ассоциировано с риском неконтролируемого течения астмы. У пациентов, у которых БА ассоциирована с ожирением, частота гомозиготного генотипа Ala/Ala и частого аллеля Ala, выявлялась в 1,5 раза чаще, чем в группе пациентов с астмой с нормальным ИМТ.

Нами не выявлено ассоциаций наличия полиморфных локусов гена *FABP2* с ожирением. Возможно это связано с тем, что данные генетический полиморфизм не является фактором риска в детском возрасте. Эти вопросы требуют дальнейшего изучения в рамках по-

иска вероятных причинно-следственных связей, чтобы окончательно определить значимые предикторы влияния полиморфизма гена на показатели углеводного и липидного обмена в зависимости от характера рациона питания, факторы окружающей среды и других для создания персонализированных программ профилактики и коррекции в зависимости от полиморфных вариантов генов.

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. Baruwa P., Sarmah K.R. Obesity and asthma // Lung India. 2013. Vol.1, Iss.2. P.38–46. <https://doi.org/10.4103/0970-2113.106132>
2. 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.
3. Уксуменко А.А., Антонюк М.В. Патогенетические аспекты фенотипа бронхиальной астмы, ассоциированной с ожирением // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2019. Вып. 71. С.112–119. EDN: YZXVKX. https://doi.org/10.12737/article_5c89ac3a1c1ac3.25721118
4. Irani C., Adib S., Halaby G., Sibai A. Obesity/overweight and asthma control in LEBANESE adults: a cross-sectional study // BMC Public Health. 2019. Vol.19, Iss.1. Article number: 769. <https://doi.org/10.1186/s12889-019-7116-3>

5. Ячейкина Н.А., Алимова И.Л., Плутенко Е.В. Особенности течения бронхиальной астмы у детей с ожирением // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2021. Т.20, №2. С.188–195. EDN: WGJJAA. <https://doi.org/10.37903/vsgma.2021.2.26>
6. Минеев В.Н., Лалаева Т.М., Васильева Т.С., Трофимов В.И. Фенотип бронхиальной астмы с ожирением // Пульмонология. 2012. №2. С.102–107. EDN: OYJTAD. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2012-0-2-102-107>
7. Новик Г.А., Халева Е.Г., Макарова С.Г., Жданова М.В. Бронхиальная астма и ожирение: что мы знаем? // Бюллетень сибирской медицины. 2019. Т.18, №3. С.183–191. EDN: OXHSLO. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-3-183-191>
8. Соловьева И.А., Собко Е.А., Демко И.В., Крапошина А.Ю., Гордеева Н.В., Локтионова М.М. Бронхиальная астма и ожирение // Терапевтический архив. 2017. Т.89, №3. С.116–120. EDN: YHIGAJ. <https://doi.org/10.17116/terarkh2017893116-120>
9. 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>
10. Чичкова Н.В., Гаспарян А.А., Гитель Е.П., Серова Н.С., Фомин В.В. Бронхиальная астма у пациентов с избыточной массой тела и ожирением: оценка адипокинового профиля с учетом разных фракций жировой ткани // Практическая пульмонология. 2019. №3. С.4–9. EDN: TSHAIX.
11. Kasteleyn M.J., Bonten T.N., de Mutsert R., Thijs W., Hiemstra P.S., le Cessie S., Rosendaal F.R., Chavannes N.H., Taube C. Pulmonary function, exhaled nitric oxide and symptoms in asthma patients with obesity: a cross-sectional study // Respir. Res. 2017. Vol.18, Iss.1. Article number: 205. <https://doi.org/10.1186/s12931-017-0684-9>
12. 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>
13. Шартанова Н.В., Суровенко Т.Н., Глушкова Е.Ф. Сочетание бронхиальной астмы и ожирения: современные представления о проблеме // Эффективная фармакотерапия. 2015. №48. С.40–49. EDN: VILWBV.
14. Сенцова Т.Б., Черняк О.О., Ворожко И.В., Гаппарова К.М., Григорьян О.Н., Чехонина Ю.Г., Чуричева А.М. Генетические предикторы эффективности стандартной низкокалорийной диетотерапии у больных ожирением // Ожирение и метаболизм. 2016. Т.13, №3. С.45–48 EDN: ZGUTGN. <https://doi.org/10.14341/OMET2016345-48>
15. Кириллова О.О. Современные представления о полиморфизме генов, регулирующих обмен липидов // Вопросы питания. 2012. Т.81, №4. С.48–52. EDN: PJQTOB.
16. Leońska-Duniec A., Katarzyna S., Ahmetov I.I., Pickering C., Massidda M., Buryta M., Mastalerz A., Maculewicz E. FABP2 Ala54Thr Polymorphism and Post-Training Changes of Body Composition and Biochemical Parameters in Caucasian Women // Genes. 2021. Vol.12, Iss.7. Article number: 954. <https://doi.org/10.3390/genes12070954>
17. Chaaba R., Bouaziz A., Ben Amor A., Mnif W., Hammami M., Mehri S. Fatty Acid Profile and Genetic Variants of Proteins Involved in Fatty Acid Metabolism Could Be Considered as Disease Predictor // Diagnostics (Basel). 2023. Vol.13, Iss. 5. Article number: 979. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13050979>
18. Shabana, Hasnain S. The fatty acid binding protein 2 (FABP2) polymorphism Ala54Thr and obesity in Pakistan: A population based study and a systematic meta-analysis // Gene. 2015. Vol.574, Iss.1. P.106–111. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2015.07.087>
19. Abbas S., Raza S.T., Chandra A., Rizvi S., Ahmed F., Eba A., Mahdi F. Association of ACE, FABP2 and GST genes polymorphism with essential hypertension risk among a North Indian population // Ann. Hum. Biol. 2015. Vol.42, Iss.5. P.461–469. <https://doi.org/10.3109/03014460.2014.968206>
20. Валеева Ф.В., Хасанова К.Б., Валеева Е.В., Киселева Т.А., Созинова Е.А., Ахметов И.И. Ассоциация полиморфизма rs1799883 гена FABP2 с различными нарушениями углеводного обмена у жителей республики Татарстан // Медицинский альманах. 2018. №6(57). С.118–122. EDN: SMFRYX. <https://doi.org/10.21145/2499-9954-2018-6-116-120>
21. Di Filippo P., Scaparrotta A., Rapino D., de Giorgis T., Petrosino I., Attanasio M., Di Pillo S., Chiarelli F., Mohn A. Insulin resistance and lung function in obese asthmatic pre-pubertal children // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 2018. Vol.31, Iss.1. P.45–51. <https://doi.org/10.1515/jpem-2017-0182>
22. Бородин С.В., Гаппарова К.М., Зайнудинов 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>

REFERENCES

1. Baruwa P., Sarmah K.R. Obesity and asthma. *Lung India* 2013; 30(1):38–46. <https://doi.org/10.4103/0970-2113.106132>
2. 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://www.elibrary.ru/buhtor>

3. Uksumenko A.A., Antonyuk M.V. [Pathogenetic aspects of the phenotype of bronchial asthma associated with obesity]. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*. 2019; (71):112–119 (in Russian). https://doi.org/10.12737/article_5c89ac3a1c1ac3.25721118

4. Irani C., Adib S., Halaby G., Sibai A. Obesity/overweight and asthma control in LEBANESE adults: a cross-sectional study. *BMC Public Health* 2019; 19(1):769. <https://doi.org/10.1186/s12889-019-7116-3>

5. Yacheykina N.A., Alimova I.L., Plutenko E.V. [Features of the course of bronchial asthma in obese children]. *Vestnik of Smolensk State Medical Academy* 2021; 20(2):188–195 (in Russian). <https://doi.org/10.37903/vsgma.2021.2.26>

6. Mineev V.N., Lalaeva T.M., Vasilyeva T.S., Trofimov V.I. [Phenotype of bronchial asthma with obesity]. *Pulmonologiya* 2012; (2):102–107 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2012-0-2-102-107>

7. Novik G.A., Khaleva E.G., Makarova S.G., Zhdanova M.V. [Asthma and obesity in children: what do we know?]. *Bulletin of Siberian Medicine* 2019; 18(3):183–191 (in Russian). <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-3-183-191>

8. Soloveva I.A., Sobko E.A., Demko I.V., Kraposhina A.Y., Gordeeva N.V., Loktionova M.M. [Asthma and obesity]. *Terapevticheskii arkhiv* 2017; 89(3):116–120 (in Russian). <https://doi.org/10.17116/terarkh2017893116-120>

9. 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>

10. Chichkova N.V., Gasparyan A.A., Gitel E.P., Serova N.S., Fomin V.V. Asthma in overweight and obese patients: assessment of adipokine profile with different fractions of adipose tissue. *Prakticheskaya pulmonologiya* 2019; (3):4–9 (in Russian). <https://www.elibrary.ru/tshaix>

11. Kasteleyn M.J., Bonten T.N., de Mutsert R., Thijs W., Hiemstra P.S., le Cessie S., Rosendaal F.R., Chavannes N.H., Taube C. Pulmonary function, exhaled nitric oxide and symptoms in asthma patients with obesity: a cross-sectional study. *Respir. Res.* 2017; 18(1):205. <https://doi.org/10.1186/s12931-017-0684-9>

12. 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>

13. Shartanova N.V., Surovenko T.N., Glushkova Ye.F. [Bronchial asthma combined with obesity: modern understanding]. *Effektivnaya farmakoterapiya* 2015; (48):40–49 (in Russian). <https://www.elibrary.ru/vilwbv>

14. Sentsova T.B., Chernyak O.O., Vorozhko I.V., Gapparova K.M., Grigoryan O.N., Chekhonina Yu.G., Churicheva A.M. [Genetic predictors of the effectiveness of the standard low-calorie diet in obese patients]. *Obesity and metabolism* 2016; 13(3):45–48 (in Russian). <https://doi.org/10.14341/OMET2016345-48>

15. Kirillova O.O. [Modern concept of gene polymorphisms, which regulate lipid metabolism]. *Problems of Nutrition* 2012; 81(4):48–52 (in Russian). <https://www.elibrary.ru/pjqto>

16. Leońska-Duniec A., Katarzyna S., Ahmetov I.I., Pickering C., Massidda M., Buryta M., Mastalerz A., Maculewicz E. FABP2 Ala54Thr Polymorphism and Post-Training Changes of Body Composition and Biochemical Parameters in Caucasian Women. *Genes* 2021; 12(7):954. <https://doi.org/10.3390/genes12070954>

17. Chaaba R., Bouaziz A., Ben Amor A., Mnif W., Hammami M., Mehri S. Fatty Acid Profile and Genetic Variants of Proteins Involved in Fatty Acid Metabolism Could Be Considered as Disease Predictor. *Diagnostics (Basel)* 2023; 13(5):979. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13050979>

18. Shabana, Hasnain S. The fatty acid binding protein 2 (FABP2) polymorphism Ala54Thr and obesity in Pakistan: A population based study and a systematic meta-analysis. *Gene* 2015; 574(1):106–111. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2015.07.087>

19. Abbas S., Raza S.T., Chandra A., Rizvi S., Ahmed F., Eba A., Mahdi F. Association of ACE, FABP2 and GST genes polymorphism with essential hypertension risk among a North Indian population. *Ann. Hum. Biol.* 2015; 42(5):461–469. <https://doi.org/10.3109/03014460.2014.968206>

20. Valeeva F.V., Khasanova K.B., Valeeva E.V., Kiseleva T.A., Sozinova E.A., Akhmetov I.I. [Association of rs1799883 polymorphism of the FABP2 gene with various disorders of carbohydrate metabolism in residents of the republic of Tatarstan]. *Meditinskiy al'manakh* 2018; (6):118–122 (in Russian). <https://doi.org/10.21145/2499-9954-2018-6-116-120>

21. Di Filippo P., Scaparrotta A., Rapino D., de Giorgis T., Petrosino I., Attanasi M., Di Pillo S., Chiarelli F., Mohn A. Insulin resistance and lung function in obese asthmatic pre-pubertal children. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2018; 31(1):45–51. <https://doi.org/10.1515/jpem-2017-0182>

22. Borodina S.V., Gapparova K.M., Zainudinov 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>

Информация об авторах:

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

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: evseeewa@yandex.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

Евгений Николаевич Супрун, канд. мед. наук, старший 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; 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

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

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

Author information:

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

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: evseeewa@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

Evgeniy N. Suprun, MD, PhD (Med.), Senior 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; 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

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

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 01.08.2023
Принята к печати 22.08.2023

Received August 01, 2023
Accepted August 22, 2023