

УДК (616.248+613.24):575.22]616-053.4/-7

DOI: 10.36604/1998-5029-2020-77-87-98

## ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА *ADRB2* У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ И ОЖИРЕНИЕМ

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

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

**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, что может служить критерием, прогнозирующим 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.** Обзор литературы, содержащей результаты исследований об имеющихся генах-кандидатах, совпадающие между астмой и ожирением для представления современного состояния вопроса, понимания направления исследований и нерешенных проблем. **Материалы и методы.** Осуществлен анализ публикаций, содержащих результаты исследования влияния полиморфизмов гена *ADRB2* на течение БА у пациентов с ожирением. **Результаты.** Данные анализа литературы по этой проблеме достаточно противоречивы. Подчеркивается, что сила связи между наличием полиморфизмов генов предрасположенности не всегда достаточна, чтобы объяснить взаимосвязь между БА и ожирением, что оставляет много не до конца решенных вопросов, требующих дальнейшего изучения. **Заключение.** Проведенный анализ генетических маркеров БА и ожирения указывает на необходимость комплексного подхода к проведению исследований, что будет способствовать совершенствованию и оптимизации диагностических и лечебно-профилактических мероприятий.

*Ключевые слова:* дети, бронхиальная астма, ожирение, полиморфизм генов.

## *ADRB2* GENE POLYMORPHISM IN CHILDREN WITH ASTHMA AND OBESITY

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

*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*

**SUMMARY. Introduction.** The peculiarity of the clinical course of asthma in obese children allowed to identify a special phenotype, when the presence and severity of obesity determine a more severe course of asthma, which can serve as a criterion for predicting the worst response to asthma therapy. Asthma, like obesity, is recognized as a classic example of multi-factorial diseases, which are based on a fairly complex gene network. Investigating the genetic basis of both of these complex traits and linking them to the asthma phenotype should improve our understanding of the overall genetic basis of these pathological disorders. **Aim.** Review of the literature containing research data on available candidate genes that match asthma and obesity to present the current state of the issue, understand the direction of research, and solve problems. **Materials and methods.** The analysis of publications containing the results of the study of the effect of *ADRB2* gene polymorphisms on the course of asthma in obese patients was carried out. **Results.** The analysis data shows that in general, the literature data on this problem is contradictory. It is emphasized that the strength of the relationship between the presence of predisposition gene polymorphisms is not always sufficient to explain the relationship between asthma

### Контактная информация

Регина Сергеевна Телепнёва, очный аспирант, 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, Postgraduate student, 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:

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. DOI: 10.36604/1998-5029-2020-77-87-98

### For citation:

Telepneva R.S., Evseeva G.P., Nagovitsina E.B., Suprun S.V., Lebed'ko O.A. *ADRB2* gene polymorphism in children with asthma and obesity. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2020; (77):87–98 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2020-77-87-98

and obesity, which leaves many unresolved issues that require further study. **Conclusion.** The analysis of genetic markers of asthma and obesity indicates the need for a comprehensive approach to research, which will contribute to the improvement and optimization of diagnostic and therapeutic measures.

*Key words:* children, asthma, obesity, gene polymorphism.

Бронхиальная астма (БА) является одним из самых распространенных хронических заболеваний легких у детей. Важной проблемой в настоящее время является достижение контроля над симптомами и факторами риска обострения болезни. Астма характеризуется обратимой обструкцией дыхательных путей, повышенной гиперчувствительностью бронхов и хроническим воспалением. Тем не менее, общепризнанно, что БА неоднородна в отношении основных клинических и воспалительных фенотипов [1].

Наряду с изучением основного механизма развития БА стали привлекать внимание факторы, усугубляющие риск развития болезни и частоту обострений при воздействии причинного фактора. К числу таких факторов относятся данные о том, что увеличивается число пациентов, страдающих одновременно астмой и ожирением, что оказывает влияние на тяжесть течения БА [2–4].

Изучение распространенности ожирения показало, что оно характерно для 62% пациентов с БА ( $\chi^2=7,57$ ;  $p=0,006$ ) [5]. В исследовании С.А.Прибылова и соавт. доля мужчин среди лиц с избыточной массой тела и ожирением составила 41,7%, женщин – 81% [6]. Одновременное увеличение распространенности этих двух патологий может быть как случайным, так и иметь общие предрасполагающие и определяющие факторы и/или причинно-следственные связи [7, 8]. Эпидемиологические исследования свидетельствуют, что ожирение повышает риск развития характерной БА даже при умеренном увеличении веса [9]. Имеются доказательства, что ожирение повышает риск развития астмы у взрослых в 1,82 раза (95%CI, 1,47-2,25), а у детей – в 1,98 (95%CI, 0,71-5,52) [10]. Пациенты, страдающие ожирением, чаще имели постоянные симптомы БА (OR=1,66; 95%CI, 1,09-2,54), у них преобладала тяжелая персистирующая астма по сравнению с теми, кто имел нормальный индекс массы тела (OR=1,42; 95%CI, 1,05-1,90), также была увеличена потребность в использовании любого препарата для контроля астмы (OR=1,37; 95%CI, 1,01-1,85) [11]. Показано, что ожирение часто предшествует БА и почти в 2 раза увеличивает риск ее развития за счет изменения вентиляционной функции легких, снижения дыхательного объема, и других патогенетических механизмов [2, 10].

Особенности клинического течения астмы у лиц с ожирением позволили выделить особый фенотип – БА в сочетании с ожирением, когда наличие и выраженность ожирения определяют более тяжелое течение астмы и считают трудной для лечения [6, 10, 12, 13]. Хотя точная природа этой ассоциации остается неясной, многие исследователи предполагают, что ожи-

рение увеличивает риск возникновения БА и изменяет распространенную астму в сторону более трудно контролируемого фенотипа, что делает необходимой разработку специального терапевтического подхода при лечении больных с особым феноменом «астма-ожирение» [14–16]. Использование кластерного анализа для определения вклада ожирения и связанных с ним переменных в фенотип БА показало, что фенотип астмы не является однородным у лиц с ожирением, однако позволило выделить фенотип тяжелой БА, которая характеризуется поздним началом, большей распространенностью среди женщин, страдающих ожирением и имеющих незозинофильное воспаление дыхательных путей [17].

У детей данный фенотип астмы существенно зависит от выраженности гиперплазии жировой клетчатки. Отмечено существенное повышение соотношения показателей ОФВ<sub>1</sub> к ФЖЕЛ при снижении массы тела даже на 10%, при этом подавляется воспаление и гиперреактивность бронхов. Установлено принципиальное отличие гиперплазии жировой ткани у детей и взрослых при ожирении: у детей до 12 лет адипоциты способны к делению и увеличение объема жировой ткани дополняется увеличением их числа. Предполагается, что это одна из причин наличия тяжелых неконтролируемых, резистентных к терапии форм БА у людей, страдающих ожирением с детства [18, 19].

Однако некоторые авторы не выделяют наличие ожирения в отдельный фенотип и считают, что необходимы дальнейшие исследования, основанные на более полных характеристиках заболевания [20, 21].

Оба процесса являются хроническими, сложными и многофакторными по своей природе, относятся к так называемым мультифакторным заболеваниям [22]. Ключевая роль в этой теории отводится генетической предрасположенности человека к развитию заболевания и в настоящее время пристальное внимание исследователей уделено поиску генов предрасположенности и вовлеченности их в патогенез астмы, взаимосвязи их полиморфизмов с различными компонентами данного фенотипа заболевания, в формирование индивидуального ответа на действие лекарственных препаратов, и является подходом к разработке их персонализированного назначения [2, 4, 23, 24].

Исследования молекулярно-генетических основ БА позволили верифицировать несколько групп генов-кандидатов, играющих важную роль в ее развитии и фенотипических проявлениях. Показано, что имеются генетические составляющие, частично совпадающие у пациентов с астмой и ожирением в области хромосом 2p, 5q, 6p, 11q13 и 12q5,8,9, что позволяет предположить общую генетическую предрасположенность [10,

19].

Одним из изученных в отношении патогенеза БА и вариабельности ответа на проводимую терапию является ген рецепторных молекул  $\beta_2$ -адренорецептора (*ADRB2*), который находится в области 5-й хромосомы (5q31). В настоящее время известно три типа ( $\beta_1$ ,  $\beta_2$ ,  $\beta_3$ ) рецепторов, из которых в легочной ткани доминируют  $\beta_2$ -адренорецепторы. В кодирующей части гена *ADRB2* выявлено 12 полиморфизмов. Некоторые из них приводят к изменениям аминокислотной последовательности внутри гена и заключаются в замене аргинина на глицин в аминокислотной позиции 16 (*Arg16*→*Gly16*), глутамин на глутаминовую кислоту (*Gln27*→*Glu27*) и треонина на изолейцин (*Thr164*→*Ile164*), что ведет к различию в содержании кодируемых им белков. Эти изменения могут быть связаны с различными фенотипами, связанными с астмой, включая снижение легочной функции и плохую бронходилататорную реакцию на  $\beta_2$ -адренергические агенты [25]. В настоящее время показано, что наибольшее влияние на фенотипические проявления заболевания оказывают полиморфизмы *Arg16Gly* и *Gln27Glu*. В клинических исследованиях показано, что эти аллельные варианты действуют как модификаторы заболевания у пациентов с астмой [1, 6, 13, 14, 25, 26].

По данным исследований мутация в гене *ADRB2* у детей с БА встречалась в 2 раза чаще по *Arg16Gly* и в 3 раза чаще по *Gln27Glu*, чем у практически здоровых детей, что оказывает влияние на механизм естественного функционирования  $\beta_2$ -адренергического рецептора и играет важную роль в распространенности и тяжести астмы и является потенциальным инструментом для анализа риска в популяции [22, 24, 27].

По данным M.E. March et al. [28] полиморфизм с аминокислотной заменой *Gln27Glu* ведет к снижению количества рецепторов на поверхности клеток бронхов после взаимодействия с  $\beta_2$ -агонистами и влияет на развитие, степень тяжести и уровень контроля БА. При этом имеются данные [1, 25], что значение имеет как наличие каждого полиморфизма в отдельности, так и совместного гаплотипа. J.W. Holloway et al. [29] пришли к выводу, что с тяжелым течением астмы, напротив, связан полиморфизм *Arg16Gly*.

Анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного варианта *Arg16Gly* с данными спирометрии установил ассоциацию ДНК-локуса с умеренным снижением ОФВ<sub>1</sub>. У пациентов со значениями ОФВ<sub>1</sub> 60-80% чаще, чем в контрольной группе, выявлялся аллель *ADRB2*\*16*Arg* (49,04%;  $\chi^2=4,14$ ;  $p=0,04$ ; OR=1,59; 95%CI, 1,02-2,50). Частота аллеля *ADRB2*\*16*Gly* в выборке больных была ниже и составила 50,96%, по сравнению с контролем (62,33%; OR=0,63; 95%CI, 0,40-0,98). Гомозиготный генотип *ADRB2*\*16*Gly/Gly* у больных (23,08%) определялся реже, чем в контрольной группе индивидов (37,33%), но отличия не достигли уровня статистической значимости ( $\chi^2=3,51$ ;  $p=0,06$ ) [26].

Мета-анализ возможной связи полиморфизмов в гене *ADRB2* с фенотипами БА, проведенный D.G. Contopoulos-Ioannidis et al. [30] показал, что аллель *Gly16* не связан с астмой и бронхиальной гиперчувствительностью, однако выявил сильную связь *Gly16* с ночной астмой (OR=2,20; 95%CI, 1,56-3,11) и менее сильную ассоциацию – с тяжелой формой астмы (OR=1,42; 95%CI, 1,04-1,94). Более того, гомозиготы *Gly16* имели гораздо более высокий риск развития ночной астмы (OR=5,15; 95%CI, 2,44-10,84) и более тяжелого течения БА (OR=2,84; 95%CI, 1,62-4,96), чем гомозиготы *Arg16* [30].

Н.В. Васильковский и соавт. [31], исследуя полиморфизмы гена  $\beta_2$ -адренорецептора и их роль в нарушении функции легких при atopической БА установил 6 одонуклеотидных замен гена *ADRB2* (46A/G, 79C/G, 100G/A, 235G/A, 252G/A, 396C/T), 4 из которых (46A/G, 79C/G, 100G/A, 235G/A) могут приводить к изменению аминокислотной последовательности  $\beta_2$ -адренорецептора и оказывать влияние на функциональные показатели при atopической БА. Так, аллель 46G гена *ADRB2* ассоциировался с тяжелой atopической БА, увеличением частоты дневных и ночных симптомов заболевания, усилением бронхиальной гиперреактивности и лабильности бронхов, а аллель 79G связан с противоположными патогенетическими эффектами. Гаплотип 46G/79C гена *ADRB2* ассоциировался с более тяжелым течением заболевания, с усилением бронхиальной гиперреактивности и лабильности бронхов, с повышенной частотой дневных и ночных симптомов. По данным исследования, наследование 46A/79C-гаплотипа гена  $\beta_2$ -адренорецептора у больных atopической БА ассоциировано с легкой формой заболевания и оказывает протективное влияние на развитие бронхиальной гиперреактивности [31].

Литературные данные свидетельствуют о большом значении роли полиморфных вариантов rs1042713 (*Arg16Gly*) и rs1042714 (*Gln27Glu*) гена  $\beta_2$ -адренорецептора *ADRB2* в патогенезе астмы. В двух независимых клинических исследованиях у гомозигот по *Arg16* отмечалось снижение максимальной скорости выдоха в отличие от гомозигот по *Gly16* [19, 23].

Тем не менее, имеются противоречивые данные о роли одонуклеотидных замен (SNP) *ADRB2* в восприимчивости и проявлении астмы. Так, M.D'Amato et al. считают, что полиморфизмы  $\beta_2$ -адренергического рецептора не связаны с астмой как таковой, а связаны с гиперчувствительностью бронхов [32], а обнаруженные значительные связи между *ADRB2* *Arg/Gly16* и астмой в азиатской популяции, не подтвердились результатами исследований других авторов [33, 34].

Исследования C. Isaza et al. [35] свидетельствуют о том, что у школьников-метисов Колумбии полиморфизмы *Arg16Gly* и *Gln27Glu* не являются маркерами восприимчивости или тяжести астмы и не влияют на экспрессию гена *ADRB2* во время специфической те-



рапии.

Исследования, проведенные на территории Республики Башкортостан, также не установили ассоциации полиморфного варианта *Gln27Glu* гена *ADRB2* с развитием БА, хотя обнаружили ассоциацию аллеля *ADRB2\*16Arg* полиморфного варианта *Arg16Gly* с умеренным снижением ОФВ<sub>1</sub> [26, 36]. Однако позже проведенный метаанализ ассоциации между тремя *ADRB2* ген SNP (rs1042713, rs1042714 и rs1042711) показал, что полиморфизм rs1042714 (*Gln27Glu*) является важным генетическим защитным фактором для снижения риска развития астмы, особенно у детей [37].

Многие авторы считают что, скорее всего, полиморфизмы *ADRB2* при астме не являются этиологическими факторами. Однако они могут влиять на тяжесть заболевания и клинический ответ на введение  $\beta_2$ -агонистов и, оценивая генотип *ADRB2*, можно прогнозировать клиническое течение БА, ответ на длительное применение препаратов. Так как  $\beta$ -адренорецепторы участвуют в регуляции тонуса мышц дыхательных путей, они являются фармакологической мишенью действия различных лекарственных препаратов и функционирование рецептора во многом зависит от целостности структуры его аминокислотной последовательности, нарушение которой в результате мутации гена приводит к значительным конформационным и структурным изменениям, влияющим на его работу. Исследования показывают, что у 70-80% больных БА имеют место различные ответы на действие противоастматических лекарственных препаратов, а у 5-10% пациентов отмечаются неконтролируемые симптомы заболевания и частые рецидивы обострений [23, 38].

Агонисты  $\beta_2$ -адренергических рецепторов – часто используемые при лечении БА бронходилататоры, поэтому существует значительный интерес к полиморфизмам *ADRB2* как модификаторам бронходилататорных реакций, и значительная часть исследований направлена на изучение влияния однонуклеотидных замен в гене на бронходилатационную терапию [39].

E.Israel et al. [40] установили, что у больных БА с генотипом *Arg/Arg*, длительно получавших аэрозольную терапию  $\beta$ -агонистами, зафиксировано постепенное снижение потока воздуха перед приемом медикаментов, тогда как у пациентов с генотипом *Gly/Gly* таких изменений не отмечено. Полученные данные показывают, что генотип *Arg/Arg* может выявлять пациентов с риском развития побочных эффектов регулярной терапии  $\beta$ -агонистами, а сами больные могут быть кандидатами для альтернативной терапии.

Однако в других исследованиях установлено, что *Gly16*-форма рецептора существенно быстрее деградирует при действии  $\beta_2$ -агонистов по сравнению с *Arg16*, поэтому больные астмой, находящиеся на терапии препаратами этой группы, быстро становятся нечувствительными к ней и нуждаются в лечении стероидами [41]. Сходные данные получены и для *Glu27* – эта форма рецептора более устойчива к действию  $\beta_2$ -аго-

нистов по сравнению с *Gln27*, поэтому больные БА, гомозиготные по *Glu27*, отличаются сниженной степенью реактивности бронхов [42].

Еще в одном генотип-стратифицированном перекрестном исследовании гомозиготы по *Gly16* и *Arg16* были рандомизированы в группы, получавшие регулярное лечение альбутеролом или плацебо. У гомозигот по *Gly16* наблюдалось повышение максимальной скорости выдоха (МСВ) при регулярном использовании альбутерола. У гомозигот по *Arg16* не было изменений МСВ при регулярном применении альбутерола, но отмечалось увеличение МСВ при применении альбутерола в режиме «по потребности» [40]. Кроме того, у гомозигот по *Gly16* регулярное использование альбутерола способствовало снижению выраженности симптомов БА и уменьшению потребности в терапии, в то время как у гомозигот по *Arg16* наблюдалось ухудшение этих показателей. У гомозигот по *Arg16* развиваются серьезные нежелательные побочные эффекты при регулярном лечении антагонистами короткого действия, в связи с чем не рекомендуется назначение их на регулярной основе всем больным БА.

В исследованиях *in vitro* было выявлено, что у носителей мутации *Gly16* в сравнении с *Arg16* отмечается более выраженное снижение количества  $\beta_2$ -рецепторов в бронхах в ответ на стимуляцию  $\beta_2$ -агонистом [9, 40]. По этой причине у гомозигот с полиморфизмом *Gly16Arg* в 5 раз чаще, а у гетерозигот – в 2 раза чаще отсутствует бронхолитический эффект при применении короткодействующих  $\beta_2$ -агонистов по сравнению с лицами, не имеющими этой мутации [23, 43]. K.Blaked, J.Lima [44] считают, что дети с БА, имеющие генотип *ADRB2 Arg16Arg* могут подвергаться большему риску серьезных побочных эффектов, чем взрослые.

Участие в формировании фенотипа с тяжелым течением БА и толерантностью к лечению исследователи связывают с аллелем *Gly16* (генотипы *Arg/Gly* и *Gly/Gly*) *ADRB2*, а генотип *ADRB2 Arg16Arg* – с благоприятным терапевтическим ответом на  $\beta_2$ -агонисты у детей с БА, который был наиболее выражен у детей афроамериканского происхождения [45]. Аналогичные результаты получены в отечественном исследовании в результате обследования 208 детей с различными формами атопической БА. Выявлена ассоциация генотипа *Gly16Gly* гена *ADRB2* с недостаточным эффектом бронхолитической терапии  $\beta_2$ -адреномиметиками короткого действия, также установлено участие аллеля *Gly16* в формировании фенотипа с тяжелым течением БА и толерантностью к терапии как  $\beta_2$ -адреномиметиками, так и ингаляционными кортикостероидами [46]. На этом основании можно предположить, что данный аллель принимает участие в формировании фенотипа с тяжелым течением астмы и толерантностью к терапии, что дает возможность прогнозировать эффективность лечения  $\beta_2$ -агонистами короткого действия [36, 45].

Однако E.R.Bleecker et al. [47] не выявили фармакогенетического влияния вариации *ADRB2* на терапевтический ответ при астме, и считали, что пациенты, независимо от их генотипа, могут продолжать получать ингаляционные кортикостероиды в сочетании с длительно действующими  $\beta_2$ -агонистами.

Тем не менее, недавний метаанализ у детей позволил прийти к выводу, что вариант *ADRB2 Arg16Gly* (rs1042713) связан с ответом на  $\beta_2$ -агонисты длительного действия и повышает риск обострения только у педиатрических пациентов [48].

Вариабельность фармакологического ответа на  $\beta_2$ -адреномиметики и разноречивость полученных результатов определяют актуальность продолжения фармакогенетических исследований у детей с БА. Поэтому тщательно проведенные и адекватные клинические испытания по-прежнему важны для достижения этих целей [25].

Другим аспектом данного фенотипа является предрасположенность к метаболическим изменениям, связанным с ожирением, которая также может быть обусловлена генетическими факторами, в частности, полиморфизмом генов  $\beta_2$ -адренергического рецептора, кодирующим компоненты системы метаболизма липидов. Так как опосредованный расход энергии происходит в скелетных мышцах через связывание катехоламинов с  $\beta_2$ -адренорецепторами, то катехоламины являются мощными регуляторами липолиза и действуют через  $\beta_1$ -,  $\beta_2$ -,  $\beta_3$ -(стимулирующий) и  $\alpha_2$ -(ингибирующий) подтипы адренорецепторов в жировой ткани, где играют важную роль в контроле массы тела [49]. Имеются сведения, что уровни инсулина, которые изменяются при ожирении, могут воздействовать на чувствительность  $\beta_2$ -адренергического рецептора [50].

В качестве генов-кандидатов ожирения и сопутствующих метаболических изменений могут быть ассоциированы генетические полиморфизмы *Arg16Gly* и *Gln27Glu* симпатических  $\beta_2$ -адренорецепторов [49]. Работа J. Dallongeville et al. [51] была направлена на определение взаимосвязи полиморфизма *Arg16Gly* с метаболическим синдромом. В исследовании участвовали мужчины и женщины, в общей сложности 1195 человек. У 276 из них был метаболический синдром, а 872 человека входили в контрольную группу. В результате ученые показали, что данный полиморфизм ассоциирован с появлением метаболического синдрома только у мужчин, но не у женщин (OR=1,83; 95%CI, 1,10-3,05 для генотипа *Gly16/Arg16* и OR=2,43; 95%CI, 1,19-4,95 для генотипа *Arg16/Arg16*, с поправкой на возраст, физическую активность, индекс массы тела, пристрастие к курению и алкоголю) [51]. Эти данные подтвердили исследования T.V.Pereira et al. [52], в которое было включено 4193 человека, где влияние выявлено только у мужчин и для индекса массы тела  $\geq 27$  кг/м<sup>2</sup>.

Роль гена, кодирующего  $\beta_2$ -адренергический рецептор, в отложении жира в организме исследовали в трех

группах населения США: семейства АА из Лос-Анджелеса, Калифорния, США; семьи НА из Сан-Антонио, Техас, США; и семьи НА из Сан-Луис-Вэлли, Колорадо, США. Определено, что этот ген, по-видимому, связан с отложением висцерального жира, а не отложением подкожного жира и характеризуется гомозиготами *Glu27* полиморфизма *Gln27Glu*, которые имеют тенденцию к более высокому отложению висцерального жира, чем гетерозиготы или гомозиготы по аллелю *Gln27*. Эти выводы могут иметь важные последствия для усилий по профилактике ожирения [53].

Таким образом, в исследованиях были представлены значимые полиморфизмы *Arg16Gly* и *Gln27Glu* гена *ADRB2*, хотя и с противоречивыми результатами, отдельно для БА и ожирения. И хотя многие авторы считают, что механизмы развития ожирения и астмы взаимосвязаны, и, как правило, ожирение – причина развития неконтролируемой астмы [3, 4, 9, 14], однако нами встречено немного исследований, оценивающих влияние однонуклеотидных замен в гене *ADRB2*, на проявления фенотипа БА+ожирение.

Количественный генетический анализ 61001 монозиготных и 383 дизиготных однополых близнецов, проведенный T.S.Hallstrand et al. [54] выявил сильную взаимосвязь ( $p < 0,001$ ) между БА и индексом массы тела. При этом генетические влияния были обнаружены при астме в 53% случаев, при ожирении – в 77%, общие генетические факторы риска для обоих состояний составили 8% генетического компонента. Сделан вывод, что имеющиеся генные девиации оказывают плейотропный эффект на оба состояния и влияют на общие патофизиологические механизмы.

В исследованиях М.С.Пономаревой и соавт. [24] определено, что даже здоровые дети, гомозиготные по *Gly16* и *Glu27* гена *ADRB2* достоверно чаще имели избыток массы тела 1 степени ( $\chi^2=5,8$ ;  $p=0,0160$ ) с тенденцией к снижению показателя ОФВ<sub>1</sub>.

В работе N.Leite et al. [55] показана тенденция к значительно более высокой частоте аллеля *Gly16* в группе больных БА с избыточной массой тела по сравнению с группой астматиков с нормальной массой тела ( $p=0,06$ ), на основании чего сделан вывод о том, что наличие аллеля *Gly16* может быть связано с избыточным весом у пациентов с БА. Также в группе больных астмой с избыточной массой тела наблюдалась более высокая частота аллеля *Glu27* (сайт полиморфизма *Gln27Glu*) по сравнению с контрольной группой ( $p=0,03$ ) и тенденция к статистической значимости по сравнению с группой пациентов с избыточной массой тела без БА ( $p=0,05$ ). Это предполагает, что аллель *Glu27* может быть вовлечен в развитие астмы у людей с избыточным весом.

Центральным компонентом изучения БА, важным для развития персонализированной медицины, являются фармакогенетические исследования, которые продемонстрировали, что высокая степень гетерогенности ответа пациентов с астмой на фармакотерапию

бронходилататорами, обусловлена генетической изменчивостью (20-95%) [10, 56]. Клинически значимой особенностью течения астмы у больных с ожирением считается более низкий уровень ответа на применение базисной терапии с использованием ингаляционных глюкокортикоидов и  $\beta$ -агонистов, что нередко требует повышения суточной дозы применяемых препаратов. Поэтому многие астматики с ожирением получают сложные схемы лечения БА, на которые они не реагируют, что может подвергнуть их повышенному риску побочных эффектов, связанных с лечением [57, 58].

C.S.Farah et al. [59] выявили, что индекс массы тела является определяющим фактором контроля астмы независимо от воспаления дыхательных путей, функции легких и гиперреактивности дыхательных путей. Эти данные определенно свидетельствуют о наличии постоянных трудностей, возникающих при лечении таких больных.

Анализ литературных данных по исследованию вклада полиморфизма  $\beta_2$ -адренергического рецептора в развитие данного фенотипа заболевания позволил получить неоднозначные ассоциации и установить сложный характер взаимодействий между генами-кандидатами развития БА и ожирения, которые зависят от пола, возраста, этноса. Новые исследования с более крупными выборками могут позволить прове-

сти более последовательный статистический анализ в отношении роли аллелей *Arg16* и *Glu27* в избыточном весе/ожирении и при детской астме. В будущем прогноз БА, возможно, будет основываться на оценке комплекса генов, персональных факторов и факторов риска окружающей среды, вместе содействующих развитию, персистенции, прогрессированию или ремиссии астмы [60].

Таким образом, несмотря на увеличение числа работ, подтверждающих значимость гена *ADRB2* в патогенезе астмы и ожирения, накопленные данные довольно противоречивы и не дают однозначного ответа. Это свидетельствует о гетерогенности данных процессов и необходимости дальнейших исследований для объединения этих разрозненных наблюдений для понимания взаимосвязи между ожирением и астмой.

#### **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.

#### **Исследование проводилось без участия спонсоров**

This study was not sponsored.

### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Portelly M., Sayers I. Genetic basis for personalized medicine in asthma // Expert Rev. Respir. Med. 2012. Vol.6, №2. P.223–236. <https://doi.org/10.1586/ers.12.9>
2. Fiorino E.K., Brooks L.J. Obesity and respiratory diseases in childhood // Clin Chest. Med. 2009. Vol.30, №3. P.601–608. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2009.05.010>
3. Новикова В.П., Эглит А.Э. Бронхиальная астма и ожирение у детей // Вопросы детской диетологии. 2014. Т.12, №3. С.46–51.
4. 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. <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2020-1-35-41>
5. Вахламов В.А., Тюрикова А.В. Обоснование использования новых методов исследования метаболического синдрома в диагностике и лечении пациентов с бронхообструктивными заболеваниями // Современные технологии в медицине. 2015. Т.7, №4. С.127–134. <http://doi.org/10.17691/stm2015.7.4.17>
6. Прибылов С.А., Самосудова Л.В., Прибылова Н.Н., Махова О.Ю. Фенотипическая гетерогенность тяжелой бронхиальной астмы и анализ ее лечения в Курской области // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2016. №3. С.33–38. <https://doi.org/10.21626/vestnik/2016-3/06>
7. Пшеннова В.С., Ежова И.С., Кхир Бек М., Александров О.В. Состояние респираторной системы при ожирении // Российский медицинский журнал. 2012. №4. С.6–11.
8. Grasemann H. Metabolic origins of childhood asthma // Mol. Cell. Pediatr. 2015. Vol. 2, №1. Article number 6. doi 10.1186/s40348-015-0017-3
9. Минеев В.Н., Лалаева Т.М., Васильева Т.С., Трофимов В.И. Фенотип бронхиальной астмы с ожирением // Пульмонология. 2012. №2. С.102–107. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2012-0-2-102-107>
10. Астафьева Н.Г., Гамова И.В., Удовиченко Е.Н., Перфилова И.А. Ожирение и бронхиальная астма // Лечащий врач. 2014. №4-5. URL: <https://www.lvrach.ru>
11. Taylor B., Mannino D., Brown C., Crocker D., Twum-Baah N., Holguin F. Body mass index and asthma severity in the National Asthma Survey // Thorax. 2008. Vol.63, №1. P.14–20. doi: 10.1136/thx.2007.082784
12. Игнатова Г.Л., Макарова Е.А. Бронхиальная астма и ожирение: клиничко-патогенетические аспекты выделения нового фенотипа заболевания // Современные проблемы науки и образования. 2016. №4. URL: <http://scienceeducation.ru/ru/article/view?id=25017>
13. Tay T.R., Radhakrishna N., Hore-Lacy F., Smith C., Hoy R., Dabscheck E., Hew M. Comorbidities in difficult



- asthma are independent risk factors for frequent exacerbations, poor control and diminished quality of life // *Respirology*. 2016. Vol.21, №8. P.1384–1390. <https://doi.org/10.1111/resp.12838>
14. Beuther D.A., Weiss S.T., Sutherland E.R. Obesity and asthma // *Am J Respir Crit Care Med*. 2006. Vol.174, №2. P.112–119. <https://doi.org/10.1164/rccm.200602-231PP>
15. Юбицкая Н.С., Антонюк М.В. Актуальные вопросы немедикаментозного лечения пациентов с фенотипом сочетания бронхиальной астмы и ожирения // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2019. Вып.73. С.87–97. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2019-73-87-97>
16. Kim S.H., Sutherland E., Gelfand E. Is there a link between obesity and asthma? // *Allergy Asthma Immunol. Res*. 2014. Vol.6, №3. P.189–195. <https://doi.org/10.4168/aaair.2014.6.3.189>
17. Sutherland E. R., Goleva E., King T.S., Lehman E., Stevens A.D., Jackson L.P., Stream A.R., Fahy J.V., Leung D.Y.M. Cluster Analysis of Obesity and Asthma Phenotypes // *PLoS One*. 2012. Vol.7, №5. e36631 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0036631>
18. 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. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2014-0-6-94-102>
19. 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.
20. Amaral R., Pereira A.M., Jacinto T., Malinovschi A., Janson C., Alving K., Fonseca J.A. Comparison of hypothesis- and data-driven asthma phenotypes in NHANES 2007–2012: the importance of comprehensive data availability // *Clin. Transl. Allergy*. 2019. Vol.9, Article number 17. <https://doi.org/10.1186/s13601-019-0258-7>
21. 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.
22. Смирнова А.Ю., Гноевых В.В., Портнова Ю.А. Генетические аспекты мультифакторных бронхообструктивных заболеваний // *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2014. №1. С.8–18.
23. Молостова Т.Н. Генетические различия  $\beta_2$ -адренорецепторов и их клиническое значение // *Практическая пульмонология*. 2017. № 2. С.63–69.
24. Пономарёва М.С., Фурман Е.Г., Хузина Е.А., Ярулина А.М., Жданович Е.А. Семейный полиморфизм гена ADRB2 при бронхиальной астме в детском возрасте // *Пермский медицинский журнал*. 2015. Т. XXXII, №5. С.30–36.
25. Hizawa N. Beta-2 adrenergic receptor genetic polymorphisms and asthma // *J. Clin. Pharm. Ther*. 2009. Vol.34, №6. P.631–643. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2710.2009.01066>
26. Федорова Ю.Ю., Карунас А.С., Мурзина Р.Р., Мухтарова Л.А., Рамазанова Н.Н., Гималова Г.Ф., Гиятуллин Р.Ф., Загидуллин Ш.З., Эткина Э.И., Хуснутдинова Э.К. Исследование ассоциации полиморфных вариантов гена р2-адренергического рецептора с бронхиальной астмой у русских // *Практическая медицина*. 2013. №5(74). С.116–120.
27. de Paiva A.C.Z., Marson F.A.L., Ribeiro J.D., Bertuzzo C.S. Asthma: Gln27Glu and Arg16Gly polymorphisms of the beta2-adrenergic receptor gene as risk factors // *Allergy Asthma Clin. Immunol*. 2014. Vol.10, №1. Article number 8. <http://www.aacijournal.com/content/10/1/8>
28. March M.E., Sleiman P.M., Hakonarson H. Genetic polymorphisms and associated susceptibility to asthma // *Int. J. Gen. Med*. 2013. Vol.6. P.253–265. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S28156>
29. Holloway J.W., Dunbar P.R., Riley G.A., Sawyer G.M., Fitzharris P.F., Pearce N., Le Gros G.S., Beasley R. Association of beta2-adrenergic receptor polymorphisms with severe asthma // *Clin. Exp. Allergy*. 2000. Vol.30, №8. P.1097–1103. doi: 10.1046/j.1365-2222.2000.00929.x
30. Contopoulos-Ioannidis D.G., Manoli E.N., Ioannidis J.P. Meta-analysis of the association of beta-2-adrenergic receptor polymorphisms with asthma phenotypes // *J. Allergy Clin. Immunol*. 2005. Vol.115, №5. P.963–792. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2004.12.1119>
31. Васильковский Н.В., Серебров В.Ю., Фрейдин М.Б., Огородова Л.М., Петровский Ф.И., Деев И.А. Ассоциация полиморфизма гена  $\beta_2$ -адренорецептора с atopической бронхиальной астмой // *Медицинская генетика*. 2006. Т.44, №2. С.45–48.
32. D'Amato M., Vitiani L.R., Petrelli G., Ferrigno L., di Pietro A., Trezza R., Matricardi P M Association of persistent bronchial hyperresponsiveness with beta2-adrenoceptor (ADRB2) haplotypes. A population study // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1998. Vol.158, №6. P.1968–1973. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.158.6.9804126>
33. Xie H., Cheng Y., Huo Y., Huang G., Su J. Association between b2-Adrenoceptor Gene Polymorphisms and Asthma Risk: An Updated Meta-Analysis // *PLoS One*. 2014. Vol.9, №7. e101861. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101861>
34. Liang S.-Q., Chen X.-L., Deng J.-M., Wei X., Gong Ch., Chen Z.-R., Wang Z.-B. Beta-2 Adrenergic Receptor (ADRB2) Gene Polymorphisms and the Risk of Asthma: A Meta-Analysis of Case-Control Studies // *PLOS One*. 2014. Vol.9, №8. e104488. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0104488>

35. Isaza C., Sepúlveda-Arias J.C., Agudelo B.I., Arciniegas W., Henao J., Porras G., Beltrán L. B2-adrenoreceptor polymorphisms in asthmatic and non-asthmatic schoolchildren from Colombia and their relationship to treatment response // *Pediatr. Pulmonol.* 2012. Vol.47, №9. P.848–855. <https://doi.org/10.1002/ppul.22521>
36. Савельева О.Н., Карунас А.С., Федорова Ю.Ю., Хуснутдинова Э.К. Роль полиморфных вариантов гена  $\beta_2$ -адренергического рецептора (ADRB2) в развитии и течении бронхиальной астмы // *Медицинский вестник Башкортостана*. 2018. Т.13, №5(77). С.69–75.
37. Zhao S., Zhang W., Nie X. Association of  $\beta_2$ -adrenergic receptor gene polymorphisms (rs1042713, rs1042714, rs1042711) with asthma risk: a systematic review and updated meta-analysis // *BMC Pulm. Med.* 2019. Vol. 19, №1. Article number 202. <https://doi.org/10.1186/s12890-019-0962-z>
38. Chung K.F., Wenzel S.E., Brozek J.L., Bush A., Castro M., Sterk P.J., Adcock I.M., Bateman E.D., Bel E.H., Bleecker E.R., Boulet L.-Ph., Brightling Ch., Chanez P., Dahlen S.-E., Djukanovic R., Frey U., Gaga M., Gibson P., Hamid Q., Jajour N.N., Mauad Th., Sorkness R.L., Teague W.G. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma // *Eur. Respir. J.* 2014. Vol.43, №2. P.343–373. <https://doi.org/10.1183/09031936.00202013>
39. 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. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2017-2-20-3>
40. Israel E., Chinchilli V.M., Ford J.G., Boushey H.A., Cherniack R., Craig T.J., Deykin A., Fagan J.K., Fahy J.V., Fish J., Kraft M., Kunselman S.J., Lazarus S.C., Lemanske R.F. Jr., Liggett S.B., Martin R.J., Mitra N., Peters S.P., Silverman E., Sorkness C.A., Szefer S.J., Wechsler M.E., Weiss S.T., Drazen J.M. Use of regularly scheduled albuterol treatment in asthma: genotype-stratified, randomised, placebo-controlled cross-over trial // *Lancet*. 2004. Vol.364, №9444. P.1505–1512. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17273-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17273-5)
41. Liggett S.B. Polymorphisms of the b2-adrenergic receptor and asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997. Vol.156, №4. P.156–162. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.156.4.12tac-15>
42. Hall I.P. Genetics and pulmonary medicine: asthma // *Thorax*. 1999. Vol.54, №1. P.65–69. doi: 10.1136/thx.54.1.65
43. Taylor B., Mannino D., Brown C., Crocker D., Twum-Baah N., Holguin F. Body mass index and asthma severity in the National Asthma Survey // *Thorax*. 2008. Vol.63, №1. P.14–20. <https://doi.org/10.1136/thx.2007.082784>
44. Blake K., Lima J. Pharmacogenomics of long-acting  $\beta_2$ -agonists // *Exp. Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2015. Vol.11, №11. P.1733–1751. <https://doi.org/10.1517/17425255.2015.1071793>
45. Finkelstein Y., Bourmisen F.G., Hutson J.R., Shannon M. Polymorphism of the ADRB2 gene and response to inhaled beta-agonists in children with asthma: a meta-analysis // *J Asthma*. 2009. Vol.46, №9. P.900–905. <https://doi.org/10.3109/02770900903199961>
46. Брянцева О.Н., Тихомиров Е.Е., Журкова Н.В., Вознесенская Н.И., Баязутдинова Г.М., Аверьянова Н.С., Балаболкин И.И., Пинелис В.Г. Полиморфизм гена P2-адренергического рецептора и эффективность бронхолитической терапии у детей с бронхиальной астмой // *Педиатрическая фармакология*. 2007. Т.4, №3. С.35–39.
47. Bleecker E.R., Postma D.S., Lawrance R.M., Meyers D.A., Ambrose H.J., Goldman M. Effect of ADRB2 polymorphisms on response to longacting  $\beta_2$ -agonist therapy: a pharmacogenetic analysis of two randomised studies // *Lancet*. 2007. Vol.370, №9605. P.2118–2125. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61906-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61906-0)
48. Slob E.M.A., Vijverberg S.J.H., Palmer C.N.A., Zazuli Z., Farzan N., Oliveri N.M.B., Pijnenburg M.W., Koppelman G.H., Maitland-van der Zee A.H. Pharmacogenetics of inhaled long-acting beta2-agonists in asthma: a systematic review // *Pediatr. Allergy Immunol.* 2018. Vol.29, №7. P.705–714. <https://doi.org/10.1111/pai.12956>
49. Masuo K., Lambert G.W. Relationships of Adrenoceptor Polymorphisms with Obesity // *J. Obes.* 2011. Article ID 609485. <https://doi.org/10.1155/2011/609485>
50. Hupfeld C.J., Dalle S., Olefsky J.M. Beta-Arrestin 1 down-regulation after insulin treatment is associated with supersensitization of beta 2 adrenergic receptor Galpha s signaling in 3T3-L1 adipocytes // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2003. Vol.100, №1. P.161–166. <https://doi.org/10.1073/pnas.0235674100>
51. Dallongeville J., Helbecque N., Cottel D., Amouyel Ph., Meirhaeghe A. The Gly16-->Arg16 and Gln27-->Glu27 polymorphisms of beta2-adrenergic receptor are associated with metabolic syndrome in men // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003. Vol.88, №10. P.4862–4866. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030173>
52. Pereira T.V., Mingroni-Netto R.C., Yamada Y. ADRB2 and LEPR gene polymorphisms: synergistic effects on the risk of obesity in Japanese // *Obesity (Silver Spring)*. 2011. Vol.19, №7. P.1523–1527. <https://doi.org/10.1038/oby.2010.322>
53. Zhang H., Wu J., Yu L. Association of Gln27Glu and Arg16Gly Polymorphisms in Beta2-Adrenergic Receptor Gene with Obesity Susceptibility: A Meta-Analysis // *PLoS One*. 2014. Vol.9, №6. e100489. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0100489>
54. 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, №6. P.1235–1241. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.09.016>
55. Leite N., Lazarotto L., Milano G.E., Kapp Titski A.C., Mühe Consentino C.L., de Mattos F., de Andrade F.A., Fur-



tado-Alle L. Associação do gene ADRB2 com sobrepeso e asma em crianças e adolescentes e sua relação com a aptidão física // Rev. Paul. Pediatr. 2015. Vol.33, №4. P.381–386. <https://doi.org/10.1016/j.rpped.2015.01.012>

56. Evans W., McLeod H.L. Pharmacogenomics-drug disposition, drug targets, and side effects // N. Engl. J. Med. 2003. Vol.348, №6. P.538–549. <https://doi.org/10.1056/NEJMra020526>

57. Saint-Pierre P., Bourdin A., Chanez P., Daures J.P., Godard P. Are overweight asthmatics more difficult to control // Allergy. 2006. Vol.61, №1. P.79–84. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2005.00953>

58. Yeh K.H., Skowronski M.E., Coreno A.J., Seitz R.E., Villalba K.D., Dickey-White H., McFadden E.R. Impact of obesity on the severity and therapeutic responsiveness of acute episodes of asthma // J. Asthma. 2011. Vol.8, №6. P.546–552. <http://dx.doi.org/10.3109/02770903.2011.581733>

59. Farah C.S., Kermod J.A., Downie S.R., Brown N.J., Hardaker K.M., Berend N., King G.G., Salome C.M. Obesity Is a Determinant of Asthma Control Independent of Inflammation and Lung Mechanics // Chest. 2011. Vol.140, №3, P.659–666. <https://doi.org/10.1378/chest.11-0027>

60. Будчанов Ю.И. Делягин В.М. Генетика бронхиальной астмы // Практическая медицина. 2010. №6(45). С.19–21.

## REFERENCES

1. Portelly 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. Fiorino E.K., Brooks L.J. Obesity and respiratory diseases in childhood. *Clin. Chest Med.* 2009; 30(3):601–608. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2009.05.010>

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

4. Potapova N.L., Gaymolenko I.N., Smolyakov Yu.N. Analysis of significant risk factors in children with severe bronchial asthma. *Vopr. prakt. pediatri = Clinical Practice in Pediatrics* 2020; 15(1):35–41 (in Russian). <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2020-1-35-41>

5. Vakhlamov V.A., Tyurikova A.V. Rationale for the Use of New Methods of Investigation of Metabolic Syndrome in the Diagnosis and Treatment of Patients with Broncho-Obstructive Diseases. *Sovremennye tehnologii v medicine = Modern Technologies in Medicine* 2015; 7(4):127–134 (in Russian). <http://doi.org/10.17691/stm2015.7.4.17>

6. Pribylov S.A., Samosudova L.V., Pribylova N.N., Makhova O.Y. Phenotypical heterogeneity of severe bronchial asthma and the analysis of its treatment in Kursk region. *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"* 2016; (3):33–38 (in Russian). <https://doi.org/10.21626/vestnik/2016-3/06>

7. Pshennova V.S., Yejova I.S., Khir Beck M., Aleksandrov O.V. The respiratory system condition under obesity. *Medical Journal of the Russian Federation = Russian Medical Journal* 2012; (4):6–11 (in Russian).

8. Grasmann H. Metabolic origins of childhood asthma. *Mol. Cell. Pediatr.* 2015; 2(1):6. <https://doi.org/10.1186/s40348-015-0017-3>

9. 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>

10. Astafyeva N.G., Gamova I.V., Udovichenko E.N., Perfilova I.A. Obesity and bronchial asthma (part 1, 2). *Lechashchi vrach Journal* 2014; 4-5 (in Russian). Available at: <https://www.lvrach.ru>

11. Taylor B., Mannino D., Brown C., Crocker D., Twum-Baah N., Holguin F. Body mass index and asthma severity in the National Asthma Survey. *Thorax* 2008; 63(1):14–20. <https://doi.org/10.1136/thx.2007.082784>

12. Ignatova G.L., Makarova E.A. Asthma and obesity: clinical and pathophysiological aspects of new asthma phenotype assignment. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya = Modern problems of science and education* 2016; (4). Available at: <http://scienceeducation.ru/ru/article/view?id=25017> (in Russian).

13. Tay T.R., Radhakrishna N., Hore-Lacy F., Smith C., Hoy R., Dabscheck E., Hew M. Comorbidities in difficult asthma are independent risk factors for frequent exacerbations, poor control and diminished quality of life. *Respirology* 2016; 21(8):1384–1390. <https://doi.org/10.1111/resp.12838>

14. Beuther D.A., Weiss S.T., Sutherland E.R. Obesity and asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 174(2):112–119. <https://doi.org/10.1164/rccm.200602-231PP>

15. Yubitskaya N.S., Antonyuk M.V. Current issues of non-medicated treatment of patients with bronchial asthma and obesity. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2019; (73):87–97. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2019-73-87-97> (in Russian).

16. Kim S.H., Sutherland E., Gelfand E. Is there a link between obesity and asthma? *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2014; 6(3):189–195. <https://doi.org/10.4168/air.2014.6.3.189>

17. Sutherland E. R., Goleva E., King T.S., Lehman E., Stevens A.D., Jackson L.P., Stream A.R., Fahy J.V., Leung D.Y.M. Cluster Analysis of Obesity and Asthma Phenotypes. *PLoS One* 2012; 7(5):e36631. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0036631>

18. Fomina D.S., Goryachkina L.A., Alekseeva Y.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>
19. 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).
20. Amaral R., Pereira A.M., Jacinto T., Malinovschi A., Janson C., Alving K., Fonseca J.A. Comparison of hypothesis- and data-driven asthma phenotypes in NHANES 2007–2012: the importance of comprehensive data availability. *Clin. Transl. Allergy* 2019; 9:17. <https://doi.org/10.1186/s13601-019-0258-7>
21. Chichkova N.V., Gasparyan A.A., Gitel E.P., N.S. Serova, Fomin V.V. Asthma in Overweight and Obese Patients: Assessment of Adipokine Profile with Different Fractions of Adipose Tissue. *Practical pulmonology* 2019; (3):4–9 (in Russian).
22. 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).
23. Molostova T.N. Genetic Variability of  $\beta_2$ -adrenoreceptors and its Clinical Importance. *Practical pulmonology* 2017; (2):63–69 (in Russian).
24. Ponomareva M.S., Furman E.G., Khuzina E.A., Yarulina A.M., Zhdanovich E.A. Family polymorphism of ADRB2 gene in childhood bronchial asthma. *Perm Medical Journal* 2015; 32(5):30–36 (in Russian).
25. Hizawa N. Beta-2 adrenergic receptor genetic polymorphisms and asthma. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2009; 34(6):631–643. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2710.2009.01066>.
26. Fedorova Yu.Yu., Karunas A.S., Murzina R.R., Mukhtarova L.A., Ramazanova N.N., Gimalova G.Ph., Gatiyatullin R.Ph., Zagidullin Sh.Z., Etkina E.I., Khusnutdinova E.K. Association study of the  $\beta_2$ -adrenergic receptor gene polymorphisms with bronchial asthma in Russians. *Practical Medicine* 2013; (5):116–120 (in Russian).
27. de Paiva A.C.Z., Marson F.A.L., Ribeiro J.D., Bertuzzo C.S. Asthma: Gln27Glu and Arg16Gly polymorphisms of the beta2-adrenergic receptor gene as risk factors. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2014; 10(1):8. <http://www.aacjournal.com/content/10/1/8>
28. March M.E., Sleiman P.M., Hakonarson H. Genetic polymorphisms and associated susceptibility to asthma. *Int. J. Gen. Med.* 2013; 6:253–265. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S28156>
29. Holloway J.W., Dunbar P.R., Riley G.A., Sawyer G.M., Fitzharris P.F., Pearce N., Le Gros G.S., Beasley R. Association of beta2-adrenergic receptor polymorphisms with severe asthma. *Clin. Exp. Allergy* 2000; 30(8):1097–1103. doi: 10.1046/j.1365-2222.2000.00929.x
30. Contopoulos-Ioannidis D.G., Manoli E.N., Ioannidis J.P. Meta-analysis of the association of beta-2-adrenergic receptor polymorphisms with asthma phenotypes. *J Allergy Clin. Immunol.* 2005; 115(5):963–792. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2004.12.1119>
31. Vaskovskiy N.V., Serebrov V.U., Freidin M.B., Ogorodova L.M., Petrovskiy F.I., Deev I.A. Association of  $\beta_2$ -adrenergic receptor polymorphisms with atopic bronchial asthma. *Meditinskaya genetika* 2006; 44(2):45–48 (in Russian).
32. D'Amato M., Vitiani L.R., Petrelli G., Ferrigno L., di Pietro A., Trezza R, Matricardi P M Association of persistent bronchial hyperresponsiveness with beta2-adrenoceptor (ADRB2) haplotypes. A population study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158(6):1968–1973. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.158.6.9804126>
33. Xie H., Cheng Y., Huo Y., Huang G., Su J. Association between b2-Adrenoceptor Gene Polymorphisms and Asthma Risk: An Updated Meta-Analysis. *PLoS One* 2014; 9(7):e101861. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101861>
34. Liang S.-Q., Chen X.-L., Deng J.-M., Wei X., Gong Ch., Chen Z.-R., Wang Z.-B. Beta-2 Adrenergic Receptor (ADRB2) Gene Polymorphisms and the Risk of Asthma: A Meta-Analysis of Case-Control Studies. *PLoS One* 2014; 9(8):e104488. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0104488>
35. Isaza C., Sepúlveda-Arias J.C., Agudelo B.I., Arciniegas W., Henao J., Porras G., Beltrán L. B2-adrenoreceptor polymorphisms in asthmatic and non-asthmatic schoolchildren from Colombia and their relationship to treatment response. *Pediatr. Pulmonol.* 2012; 47(9):848–855. <https://doi.org/10.1002/ppul.22521>
36. Savelieva O.N., Karunas A.S., Fedorova Yu.Yu., Khunutdinova E.K. The role of B2-adrenergic receptor gene (ADRB2) polymorphisms in asthma. *Bashkortostan Medical Journal* 2018; 13(5):69–75 (in Russian).
37. Zhao S., Zhang W., Nie X. Association of  $\beta_2$ -adrenergic receptor gene polymorphisms (rs1042713, rs1042714, rs1042711) with asthma risk: a systematic review and updated meta-analysis. *BMC Pulm. Med.* 2019; 19(1):202. <https://doi.org/10.1186/s12890-019-0962-z>
38. Chung K.F., Wenzel S.E., Brozek J.L., Bush A., Castro M., Sterk P.J., Adcock I.M., Bateman E.D., Bel E.H., Bleecker E.R., Boulet L.-Ph., Brightling Ch., Chanez P., Dahlen S.-E., Djukanovic R., Frey U., Gaga M., Gibson P., Hamid Q., Jajour N.N., Mauad Th., Sorkness R.L., Teague W.G. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur. Respir. J.* 2014; 43(2):343–373. <https://doi.org/10.1183/09031936.00202013>
39. 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>

40. Israel E., Chinchilli V.M., Ford J.G., Boushey H.A., Cherniack R., Craig T.J., Deykin A., Fagan J.K., Fahy J.V., Fish J., Kraft M., Kunselman S.J., Lazarus S.C., Lemanske R.F. Jr., Liggett S.B., Martin R.J., Mitra N., Peters S.P., Silverman E., Sorkness C.A., Szefer S.J., Wechsler M.E., Weiss S.T., Drazen J.M. Use of regularly scheduled albuterol treatment in asthma: genotype-stratified, randomised, placebo-controlled cross-over trial. *Lancet* 2004; 364(9444):1505–1512. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17273-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17273-5)
41. Liggett S.B. Polymorphisms of the  $\beta_2$ -adrenergic receptor and asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156(4):156–162. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.156.4.12tac-15>
42. Hall I.P. Genetics and pulmonary medicine: asthma. *Thorax* 1999; 54(1):65–69. doi: 10.1136/thx.54.1.65
43. Taylor B., Mannino D., Brown C., Crocker D., Twum-Baah N., Holguin F. Body mass index and asthma severity in the National Asthma Survey. *Thorax* 2008; 63(1):14–20. <https://doi.org/10.1136/thx.2007.082784>
44. Blake K., Lima J. Pharmacogenomics of long-acting  $\beta_2$ -agonists. *Exp. Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2015; 11(11):1733–1751. <https://doi.org/10.1517/17425255.2015.1071793>
45. Finkelstein Y., Bourmisen F.G., Hutson J.R., Shannon M. Polymorphism of the ADRB2 gene and response to inhaled beta-agonists in children with asthma: a meta-analysis. *J. Asthma* 2009; 46(9):900–905. <https://doi.org/10.3109/02770900903199961>
46. Bryantseva O.N., Tikhomirov Ye.Ye., Zhurkova N.V., Voznesenskaya N.I., Bayazutdinova G.M., Averianova N.S., Balabolkin I.I., Pinelis V.G. Polymorphism of the gene of  $\beta_2$ -adrenergic receptor and efficiency of the broncholytic therapy among children with bronchial asthma. *Pediatric pharmacology* 2007; 4(3):35–39 (in Russian).
47. Bleecker E.R., Postma D.S., Lawrance R.M., Meyers D.A., Ambrose H.J., Goldman M. Effect of ADRB2 polymorphisms on response to longacting  $\beta_2$ -agonist therapy: a pharmacogenetic analysis of two randomised studies. *Lancet* 2007; 370(9605):2118–2125. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61906-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61906-0)
48. Slob E.M.A., Vijverberg S.J.H., Palmer C.N.A., Zazuli Z., Farzan N., Oliveri N.M.B., Pijnenburg M.W., Koppelman G.H., Maitland-van der Zee A.H. Pharmacogenetics of inhaled long-acting beta2-agonists in asthma: a systematic review. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2018; 29(7): 705–714. <https://doi.org/10.1111/pai.12956>
49. Masuo K., Lambert G.W. Relationships of Adrenoceptor Polymorphisms with Obesity. *J. Obes.* 2011; 609485. <https://doi.org/10.1155/2011/609485>
50. Hupfeld C.J., Dalle S., Olefsky J.M. Beta-Arrestin 1 down-regulation after insulin treatment is associated with supersensitization of beta 2 adrenergic receptor  $\alpha$  signaling in 3T3-L1 adipocytes. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2003; 100(1):161–166. <https://doi.org/10.1073/pnas.0235674100>
51. Dallongeville J., Helbecque N., Cotel D., Amouyel Ph., Meirhaeghe A. The Gly16-->Arg16 and Gln27-->Glu27 polymorphisms of beta2-adrenergic receptor are associated with metabolic syndrome in men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88(10):4862–4866. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030173>
52. Pereira T.V., Mingroni-Netto R.C., Yamada Y. ADRB2 and LEPR gene polymorphisms: synergistic effects on the risk of obesity in Japanese. *Obesity (Silver Spring)* 2011; 19(7):1523–1527. <https://doi.org/10.1038/oby.2010.322>
53. Zhang H., Wu J., Yu L. Association of Gln27Glu and Arg16Gly Polymorphisms in Beta2-Adrenergic Receptor Gene with Obesity Susceptibility: A Meta-Analysis. *PLoS One* 2014; 9(6):e100489. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0100489>
54. 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>
55. Leite N., Lazarotto L., Milano G.E., Kapp Titski A.C., Mühe Consentino C.L., de Mattos F., de Andrade F.A., Furtado-Alle L. Associação do gene ADRB2 com sobrepeso e asma em crianças e adolescentes e sua relação com a aptidão física. *Rev. Paul. Pediatr.* 2015; 33(4):381–386 (in Portuguese). <https://doi.org/10.1016/j.rpped.2015.01.012>
56. Evans W., McLeod H.L. Pharmacogenomics-drug disposition, drug targets, and side effects. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348(6):538–549. <https://doi.org/10.1056/NEJMra020526>
57. Saint-Pierre P., Bourdin A., Chanez P., Daures J.P., Godard P. Are overweight asthmatics more difficult to control. *Allergy* 2006; 61(1):79–84. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2005.00953>
58. Yeh K.H., Skowronski M.E., Coreno A.J., Seitz R.E., Villalba K.D., Dickey-White H., McFadden E.R. Impact of obesity on the severity and therapeutic responsiveness of acute episodes of asthma. *J. Asthma* 2011; 8(6):546–552. <http://dx.doi.org/10.3109/02770903.2011.581733>
59. Farah C.S., Kermode J.A., Downie S.R., Brown N.J., Hardaker K.M., Berend N., King G.G., Salome C.M. Obesity Is a Determinant of Asthma Control Independent of Inflammation and Lung Mechanics. *Chest* 2011; 140(3):659–666. <https://doi.org/10.1378/chest.11-0027>
60. Budchanov Y.I., Delyagin V.M. Genetics of bronchial asthma. *Prakticheskaya meditsina* 2010; (6):19–21 (in Russian).



**Информация об авторах:**

**Регина Сергеевна Телепнёва**, очный аспирант, 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

**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

**Author information:**

**Regina S. Telepneva**, Postgraduate student, 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, D.Sc. (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. Nagovitsina**, MD, PhD (Med.), Leading Staff Scientist of Molecular Genetic Diagnostics Group, 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

**Stefaniya V. Suprun**, MD, PhD, D.Sc. (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, D.Sc. (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 04.08.2020  
Принята к печати 18.08.2020

Received August 04, 2020  
Accepted August 18, 2020