

Исследование полиморфизма rs4994 гена $\beta 3$ -адренергического рецептора у детей с бронхиальной астмой, ассоциированной с ожирением

RAR — научная статья

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-4-31-39>

УДК 616.248-053.2:575.22:613.24

Дата поступления: 17.10.2024

Дата принятия: 23.11.2024

Дата публикации: 14.12.2024



Евсеева Г. П.¹, Супрун Е. Н.^{1,2}, Телепнёва Р. С.¹, Наговицына Е. Б.¹, Полтавченко А. Е.¹, Ракицкая Е. В.^{1,2}, Супрун С. В.¹, Козлов В. К.¹, Лебедько О. А.¹

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

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

Евсеева Галина Петровна — д. м. н., зам. директора по научной работе, главный научный сотрудник группы медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка Хабаровского филиала Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания — НИИ охраны материнства и детства, ORCID ID: 0000-0002-7528-7232, e-mail: evseeva@yandex.ru.

Супрун Евгений Николаевич — к. м. н., доцент Дальневосточного государственного медицинского университета, старший научный сотрудник группы медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка Хабаровского филиала Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания — НИИ охраны материнства и детства, ORCID ID: 0000-0002-1089-8844, e-mail: evg-suprun@yandex.ru.

Телепнёва Регина Сергеевна — научный сотрудник группы медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка Хабаровского филиала Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания — НИИ охраны материнства и детства, ORCID ID: 0000-0003-2873-2353, e-mail: purykin84@mail.ru.

Наговицына Елена Борисовна — к. м. н., ведущий научный сотрудник Хабаровского филиала Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания — НИИ охраны материнства и детства, ORCID ID: 0000-0002-0255-3202, e-mail: nebo59@yandex.ru.

Полтавченко Аlesia Евгеньевна — аспирант Хабаровского филиала Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания — НИИ охраны материнства и детства, ORCID ID: 0009-0002-5062-8659, e-mail: panova.alesya@mail.ru.

Ракицкая Елена Викторовна — д. м. н., профессор Дальневосточного государственного медицинского университета, врач-эндокринолог Хабаровского филиала Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания — НИИ охраны материнства и детства, ORCID ID: 0000-0001-9750-2610, e-mail: rakitskayaelena27@mail.ru.

Супрун Стефания Викторовна — д. м. н., главный научный сотрудник группы медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка Хабаровского филиала Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания — НИИ охраны материнства и детства, ORCID ID: 0000-0001-6724-3654, e-mail: stefanya-suprun@yandex.ru.

Козлов Владимир Кириллович — чл.-корр. РАН, д. м. н., главный научный сотрудник группы медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка Хабаровского филиала Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания — НИИ охраны материнства и детства, ORCID ID: 0000-0001-9978-1043, e-mail: VIKozlov1039@yandex.ru.

Лебедько Ольга Антоновна — д. м. н., директор Хабаровского филиала Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания — НИИ охраны материнства и детства, ORCID ID: 0000-0002-8855-7422, e-mail: leoaf@mail.ru.

Аннотация

Актуальность. Увеличивается число пациентов, страдающих одновременно астмой и ожирением, что оказывает влияние на тяжесть течения БА. Продолжается активный поиск генетических маркеров, характеризующих индивидуальные особенности метаболизма человека. Особый интерес представляют гены, связанные с ожирением.

Материалы и методы. С целью изучения вклада в течение заболевания полиморфизма rs4994 гена *ADRB3* у детей с БА, ассоциированной с ожирением, обследован 161 ребенок с БА, из них 59 пациентов с ожирением 1–3-й ст. Обследование включало общеклинические, функциональные, инструментальные методы. Исследование полиморфизмов гена проводили методом полимеразной цепной реакции в реальном времени.

Для корреспонденции:

Галина Петровна Евсеева, д. м. н., зам. директора по научной работе, главный научный сотрудник группы медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка Хабаровского филиала Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания — НИИ охраны материнства и детства.

Адрес: 680022, г. Хабаровск, ул. Воронежская, 49, корп. 1, Россия.

E-mail: evseeva@yandex.ru.

For correspondence:

Galina Petrovna Evseeva, Doctor of Medical Sciences, 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.

Address: Voronezhskaya Str., 49/1, Khabarovsk, 680022, Russia.

E-mail: evseeva@yandex.ru.

Результаты. Исследования клинического значения полиморфизма гена $\beta 3$ -адренорецептора у пациентов с астмой с различным течением заболевания показали, что пациенты с легким течением БА, независимо от массы тела, достоверно чаще имели доминантный генотип Trp64Trp гена *ADRB3*. Не выявлено ассоциаций аллеля Arg64 у пациентов с индексом массы тела, но определена зависимость с повышением уровня глюкозы.

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

Ключевые слова: бронхиальная астма, ожирение, дети, генетический полиморфизм, *ADRB3*

Конфликт интересов.

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

Для цитирования: Евсеева Г. П., Супрун Е. Н., Телепнёва Р. С., Наговицына Е. Б., Полтавченко А. Е., Ракицкая Е. В., Супрун С. В., Козлов В. К., Лебедько О. А. Исследование полиморфизма rs4994 гена $\beta 3$ -адренергического рецептора у детей с бронхиальной астмой, ассоциированной с ожирением. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2024; 22 (4): 31–39. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-4-31-39>

Investigation of rs4994 polymorphism of the $\beta 3$ -adrenergic receptor gene in children with asthma associated with obesity

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-4-31-39>

Date of receipt: 17.10.2024

Date of acceptance: 23.11.2024

Date of publication: 14.12.2024

Galina P. Evseeva¹, Evgeniy N. Suprun^{1,2}, Regina S. Telepneva¹, Elena B. Nagovitsina¹, Alesya E. Poltavchenko¹, Elena V. Rakitskaya^{1,2}, Stefania V. Suprun¹, Vladimir K. Kozlov¹, Olga 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., 680022, Khabarovsk, Russia

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

Galina Petrovna Evseeva — Dr. Sci., 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, ORCID ID: 0000-0002-7528-7232, e-mail: evceewa@yandex.ru.

Evgeniy Nikolaevich Suprun — Cand. Sci., Associate Professor Far Eastern State Medical University, Senior Research 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, ORCID ID: 0000-0002-1089-8844, e-mail: evg-suprun@yandex.ru.

Regina Sergeevna Telepneva — Research 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, ORCID ID: 0000-0003-2873-2353, e-mail: pupykin84@mail.ru.

Elena Borisovna Nagovitsina — Cand. Sci., Main staff scientist of the group of molecular genetic research methods Research Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration — Research Institute of Maternity and Childhood Protection, ORCID ID: 0000-0002-0255-3202, e-mail: nebo59@yandex.ru.

Poltavchenko Alesya Evgenievna — Postgraduate student, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration — Research Institute of Maternity and Childhood Protection, ORCID ID: 0009-0002-5062-8659, e-mail: panova.alesya@mail.ru.

Rakitskaya Elena Viktorovna — Dr. Sci., Associate Professor, Professor, Head of Department of Hospital and Faculty Pediatrics, Far Eastern State Medical University, Endocrinologist Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration — Research Institute of Maternity and Childhood Protection, ORCID ID: 0000-0001-9750-2610, e-mail: rakitskayaelena27@mail.ru.

Suprun Stefania Viktorovna — Dr. Sci., 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, ORCID ID: 0000-0001-6724-3654, e-mail: stefanya-suprun@yandex.ru.

Kozlov Vladimir Kirillovich — Dr. Sci., Corresponding Member of RAS, 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, ORCID ID: 0000-0001-9978-1043, e-mail: VIKozlov1039@yandex.ru.

Lebed'ko Olga Antonovna — Dr. Sci., Director of the Khabarovsk Branch of Far-Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration — Research Institute of Maternity and Childhood Protection, ORCID ID: 0000-0002-8855-7422, e-mail: leoaf@mail.ru.

Abstract

Introduction. The number of patients suffering from asthma and obesity at the same time is increasing, which affects the severity of asthma. The active search for genetic markers characterizing the individual characteristics of human metabolism continues. Of particular interest are the genes associated with obesity.

Material and methods. In order to study the contribution of the rs4994 polymorphism of the ADRB3 gene to the course of the disease in children with BA associated with obesity, 161 children with BA were examined, including 59 patients with obesity of 1–3 stages. The examination included general clinical, functional, instrumental methods. The study of gene polymorphisms was carried out by the polymerase chain reaction method in real time.

Results. Studies of the clinical significance of the β 3-adrenoreceptor gene polymorphism in patients with asthma with different disease course showed that patients with mild asthma, regardless of body weight, were significantly more likely to have the dominant Trp64Trp genotype of the ADRB3 gene. No associations of the Arg64 allele were found in patients with body mass index, but a relationship with an increase in glucose levels was determined.

Conclusion. Identification of genetic predictors of both AD and obesity is important for identifying individuals with an increased risk of developing this disease, which allows timely implementation of a set of preventive measures among them.

Keywords: bronchial asthma, obesity, children, genetic polymorphism, ADRB3

Conflict of interest.

The authors declare no conflict of interest.

For citation: Evseeva G. P., Suprun E. N., Telepneva R. S., Nagovitsina E. B., Poltavchenko A. E., Rakitskaya E. V., Suprun S. V., Kozlov V. K., Lebed'ko O. A. Investigation of rs4994 polymorphism of the β 3-adrenergic receptor gene in children with asthma associated with obesity. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2024; 22 (4): 31–39. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-4-31-39>

Бронхиальная астма (БА) — одно из самых распространенных хронических заболеваний легких у детей. Большое внимание уделяется персонализированному подходу к лечению БА с учетом фенотипов болезни и коморбидных состояний, способных оказать влияние на течение БА у конкретного пациента, где важное место занимают нарушения нутритивного статуса больных, особенно избыточная масса тела и ожирение. Проспективные исследования показали, что у детей с высоким индексом массы тела (ИМТ) на исходном уровне более вероятно развитие астматических симптомов во время наблюдения [1].

Многие исследователи отмечают, что ожирение связано с увеличением заболеваемости БА, плохим контролем астмы и снижением реакции на ингаляционные кортикостероиды [2]. Механизм связи между ожирением и астмой все еще неясен. Одной из гипотез, объясняющих взаимосвязь БА и ожирения, является теория системного воспаления, в которой ожирение рассматривается как состояние слабовыраженного воспаления, характеризующегося дисбалансом цитокинов, вырабатываемыми в жировой ткани. Ключевая роль в этой теории отводится висцеральной жировой ткани, продуцирующей ряд гормонально активных веществ — адипокинов (среди них лептин, адипонектин, фактор некроза опухоли α , интерлейкин-6 и др.). Они участвуют в регуляции жирового и углеводного обменов, воспалительных реакций и иммунного гомеостаза. Адипокины из жировой ткани поступают в системный кровоток, затем в легочную паренхиму, где они способны вызвать или усилить воспаление в бронхиальном дереве. Также это может быть

связано с механизмами воспалительных явлений, возникающих при чрезмерном накоплении в организме жировой ткани: оксидативным стрессом, влиянием лептина на иммунную систему и гиперреактивность бронхов [3].

Считают, что средовые факторы риска, связанные с изменением характера питания и физической активности, могут реализоваться только на фоне генетических факторов [4]. В литературе предполагается, что ожирение предшествует астме и повышает риск ее развития, однако имеются разные мнения относительно его роли в заболеваемости астмой, когда неправильный образ жизни, воздействие окружающей среды и различия в генетике также могут влиять на связь между ожирением и астмой. В связи с этим большой интерес представляет идентификация генов-кандидатов ожирения. Количество генов-кандидатов, которые потенциально могут влиять на различные компоненты как БА, так и ожирения, очень велико, что 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 [5]. Особый интерес представляют гены, участвующие в регуляции жирового и углеводного обменов. Одним из них является ген β 3-адренорецептора (*ADRB3*), который экспрессируется в висцеральном жире у человека и, как предполагается, участвует в липолизе, энергетическом обмене и регуляции скорости метаболизма. Миссенс-мутация Trp64Arg в гене *ADRB3* приводит к замене триптофана на аргинин,

что может вызывать снижение экспрессии гена и аномальную конформацию белка, которая нарушает функцию *ADRB3*. Эти изменения на клеточном уровне реализуются в снижении скорости окисления, предотвращении разрушения жировой ткани и увеличении ее накопления, что вероятно, способствует развитию ожирения. Почти половина исследований показывает ассоциативную связь мутации гена *ADRB3* с лишним весом [6, 7].

Помимо того, что *ADRB3* является важным регулятором различных физиологических функций, таких как термогенез в коричневой жировой ткани, липолиз в белой жировой ткани, было показано, что его активация связана с возможностью уменьшения жировой массы и противовоспалительными процессами, что открывает путь для новых потенциальных терапевтических использований [8].

Однако не все исследователи выявили ассоциацию полиморфизма *ADRB3* с повышенной массой тела [9, 10], что свидетельствует о том, что влияние на биологические механизмы между ИМТ и генетикой до конца не изучены. При поиске соответствующей литературы, касающейся влияния генетической модификации полиморфизма *ADRB3* при избыточном весе / ожирении у детей с астмой, нами встречена только одна работа — Куо N.-W. и соавт., которые обнаружили, что наличие полиморфизма *ADRB3* при ожирении увеличивает риск респираторных осложнений у детей [11]. Поэтому вопрос: может ли полиморфизм rs4994 гена *ADRB3* влиять на индивидуальный риск осложненного течения БА, ассоциированной с ожирением остается спорным, разъяснение этого вопроса и явилось целью нашего исследования.

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. Дизайн исследования одобрен решением Этического комитета Хабаровского филиала ДНЦ ФПД — НИИ ОМИД, получено информированное согласие родителей всех детей на участие в исследовании.

В клинике Хабаровского филиала ДНЦ ФПД — НИИ ОМИД в течение 2018–2023 гг. был обследован 161 ребенок с диагнозом БА, средний возраст которых составил $12,6 \pm 0,2$ года. 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. Так как исследование является проспективным, то уровень контроля над 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.

Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали как отношение веса ребенка в килограммах к росту в метрах, возведенному в квадрат для возраста и пола, рассчитанных в программе ChildrenBMI.com. Ожирение диагностировали при двух и более стандартных отклонениях (SDS, Standard Deviation Score) значений ИМТ. Ожирение I степени диагностировали при значениях SDS ИМТ от 2,0 до 2,4 SDS, ожирение II степени — при 2,5–2,9 SDS, ожирение III степени — при 3,0–3,5 SDS.

Для исследования полиморфизмов генов использовали ДНК, выделенную из лейкоцитов венозной крови стандартным методом с использованием коммерческих наборов «ДНК-экспресс крови». Амплификацию проводили с помощью наборов НПФ «Литех» «Обмен веществ» (Москва) методом полимеразной цепной реакции в реальном на приборе CFX-96 Biorat (США).

Биохимическое исследование показателей белкового, углеводного и липидного спектра сыворотки крови (общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), холестерин липопротеинов низкой плотности (ЛПНП)) проводилось на биохимическом автоматическом анализаторе SAPPHIRE 400 (Япония). Концентрацию гликозилированного гемоглобина (Hb_{A1c}) определяли с использованием тест-систем DiaSys Diagnostic Systems GmbH на анализаторе Hb_{A1c} InnovaStar (Германия).

Статистическая обработка материала проведена с использованием интернет-ресурса Vassar-

Таблица 1. Частоты генотипов и аллелей полиморфизма rs4994 Trp64Arg (T190C) гена ADRB3 у обследованных детей (таблица автора)

Table 1. Genotype and allele frequencies of the rs4994 Trp64Arg (T190C) polymorphism of the ADRB3 gene in the examined children (author's table)

Группы	Генотипы, n (%)			Аллели, n (%)	
	Trp64Trp (абс / частота)	Trp64Arg (абс / частота)	Arg64Arg (абс / частота)	Trp64 (абс / частота)	Arg64 (абс / частота)
БА + ожирение (n = 59)	26/0,44	25/0,42	8/0,14	77/0,65	41/0,35
БА с нормальным ИМТ (n = 102)	54/0,53	36/0,35	12/0,12	144/0,71	60/0,29
Контроль (n = 35)	18/0,51	16/0,46	1/0,03	52/0,74	18/0,26

Stats: Website for Statistical Computation (<http://vassarstats.net>) и Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). 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. Критическая величина уровня значимости принята равной 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.

Полученное в исследовании распределение частоты генотипа rs4994 гена ADRB3 соответство-

вало равновесному распределению Харди — Вайнберга ($\chi^2 = 2,32$, $p = 0,14$). Распространенность мутантного аллеля Arg составила 29,1 %, что выше, чем у жителей европейских регионов, где распространенность данного полиморфизма составила от 6,8 % до 13 % [12], но совпадает с исследованиями в других этнических группах, где частота носителей аллеля Arg64 составила 36 % [13].

Не выявлено статистически значимых различий по частотам генотипов и аллели полиморфных вариантов rs4994 гена ADRB3 в группах пациентов с БА, ассоциированной с ожирением, БА с нормальным индексом массы тела (ИМТ) и контрольной группой (табл. 1).

Хотя минорный генотип Arg64Arg у детей с БА встречался в 3 раза чаще, чем в группе контроля, статистической значимости не выявлено (ОШ 3,849; 95 % ДИ [0,483–30,695]). Значимых ассоциаций полиморфных вариантов rs4994 гена ADRB3 с ИМТ у детей в разных обследованных группах не выявлено. Минорный генотип Arg64Arg у детей с БА, ассоциированной с ожирением, встречался в 2 раза чаще, а аллель Arg64 — в 1,5 раза чаще, чем у детей с БА и нормальным ИМТ, тем не менее статистической значимости не выявлено (ОШ 3,849; 95 % ДИ [0,483–30,695]).

Исследования клинического значения полиморфизма гена β 3-адренорецептора у пациентов с астмой с различным течением заболевания показали, что пациенты с легким течением БА, независимо от массы тела, достоверно чаще имели доминантный генотип Trp64Trp (OR = 2,222 [95 % ДИ: 1,143–4,321]) и аллель Trp64 (OR = 2,123 [95 % ДИ = 1,248–3,612]) (рис. 1).

Не выявлено вклада аллели Arg и генотипа Arg/Arg гена ADRB3 в контроль над заболеванием у детей с БА, ассоциированной с ожирением (OR = 0,42 [95 % ДИ = 0,337–1,580] и OR = 2,1 [95 % ДИ = 0,386–11,435] соответственно).

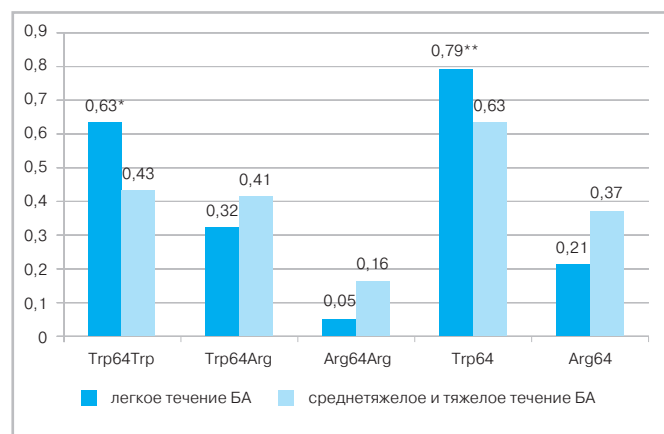


Рис. 1. Клиническое течение бронхиальной астмы у детей в зависимости от генотипов гена ADRB3 (иллюстрация автора)

Fig. 1. Clinical course of bronchial asthma in children depending on the genotypes of the ADRB3 gene (illustrations by the author)

ПРИМЕЧАНИЕ: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,001$

NOTES: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,001$.

Предполагается, что в основе развития мультифакториальных заболеваний (БА и ожирение) лежат сложные межгенные взаимодействия, которые необходимо учитывать при прогнозировании риска развития неблагоприятного течения патологического процесса. Индивидуальные генетические полиморфизмы являются слабым фактором риска развития болезни и не могут быть использованы в качестве прогностической модели развития мультифакториальных патологий, особенно в случаях редких аллелей [14]. Но хорошо известно, что значимым может являться сочетание неблагоприятных аллелей нескольких генов с аддитивным эффектом, поэтому идентификации таких полиморфизмов придается большое значение.

Ранее с помощью алгоритма снижения размерности (Multifactor Dimensionality Reduction — MDR) был проведен анализ межгенных взаимодействий 5 полиморфизмов генов, связанных с ИМТ — rs1042713 (Arg16Gly) и rs1042714 (Gln27Glu) гена β 2-адренорецептора (*ADRB2*), rs4994 (Trp64Arg) гена β 3-адренорецептора (*ADRB3*), rs1801282 (Pro12Ala) гена *PPARG*, rs1801282 (Ala54Thr) гена *FABP2*, который позволил выявить статистически значимую двухлокусную модель со 100 %-й воспроизводимостью (Cross validation consistence — 10/10), включающую полиморфные варианты генов *ADRB3* Trp64Arg (T190C) rs4994 и *FABP2* Ala54Thr (G163A) (rs1799883) у детей с фенотипом БА, коморбидной с ожирением. Это свидетельствует о том, что полиморфные аллели и генотипы гена *ADRB3* при сочетании их с полиморфными вариантами гена *FABP2* (ген протеина-2, связывающий жирные кислоты) оказывают влияние и обладает синергическим потенциалом для развития ожирения у пациентов с БА (ОШ = 10,87 [95% ДИ: 4,8–24,5]) [15].

В исследованиях описывается взаимосвязь носительства аллеля Arg64 с дислипидемией и нарушениями углеводного обмена [16]. Сравнительный анализ биохимических показателей сыворотки крови в зависимости от генотипа гена *ADRB3* выявил статистически значимое повышение уровня глюкозы у детей с генотипами Trp64Arg+Arg64Arg ($5,1 \pm 0,13$ ммоль/л) по сравнению с носителями генотипа Trp64Trp ($4,72 \pm 0,09$ ммоль/л, $p < 0,05$). Это соответствует данным исследователей о том, что у обследованных с генотипом Trp64Arg гена *ADRB3* в сыворотке крови отмечался достоверно более низкий уровень глюкозы в плазме натощак [12, 17]. Инсулинорезистентность

и, как следствие, увеличение свободного инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) глубоко затрагивают несколько органов и систем, в том числе дыхательную и влияют на развитие бронхиальной обструкции и БА, повышают пролиферацию легочных фибробластов, тем самым ускоряя ремоделирование дыхательных путей [18].

Значимых ассоциаций полиморфизма гена *ADRB3* с показателями липидного обмена нами не выявлено, что соответствует данным Yılmaz R. et al. [10].

В исследованиях, проведенных под руководством диетологов, у детей с БА, ассоциированной с ожирением, была достигнута клинически значимая потеря веса, наблюдалось улучшение качества жизни, контроль над астмой, улучшились иммунологические и системные маркеры воспаления, а также уменьшилось количество случаев, требующих применения бета-адреномиметиков короткого действия [19].

Однако, наряду с диетой, сбалансированной по жирам, белкам и углеводам, при наличии менее благоприятных вариантов генов, от работы которых зависит ответ организма на физическую нагрузку, а к ним относится и ген *ADRB3*, избыточный вес снизить удастся только при более интенсивных тренировках. Поэтому при профилактике и лечении бронхиальной астмы, коморбидной с ожирением, пациентов и их родителей необходимо обучать принципам рационального питания и адекватной физической нагрузки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

В исследовании показано, что пациенты с легким течением БА, независимо от массы тела, достоверно чаще имели доминантный генотип Trp64Trp и аллель Trp64 гена *ADRB3*. Результаты изучения полиморфизма rs4994 гена *ADRB3* свидетельствуют, что наличие аллеля Arg64 в гене *ADRB3* связано с повышением уровня глюкозы, но не связано с индексом массы тела и показателями липидного обмена.

При этом риск развития ожирения увеличивается в случае наличия сочетанных полиморфизмов генов *ADRB3* и *FABP2*.

Идентификация генетических предикторов как БА, так и ожирения имеет важное значение для выявления лиц с повышенным риском развития данного заболевания, что позволяет осуществить персональную алиментарную коррекцию нарушений пищевого статуса и интенсивности физических нагрузок.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abu Zahra M., Pessin J., Rastogi D. A clinician's guide to effects of obesity on childhood asthma and into adulthood. *Expert. Rev. Respir. Med.* 2024; 18 (10): 759–775. <https://doi.org/10.1080/17476348.2024.2403500>.
2. Ячейкина Н.А., Алимова И.Л., Плутенко Е.В. Особенности течения бронхиальной астмы у детей с ожирением. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии.* 2021; 20 (2): 188–195. <https://doi.org/10.37903/vsgma.2021.2.26>.
3. Чичкова Н.В., Гаспарян А.А., Гитель Е.П. и др. Бронхиальная астма у пациентов с избыточной массой тела и ожирением: оценка адипокинового профиля с учетом разных фракций жировой ткани. *Практическая пульмонология.* 2019; 3: 4–9.
4. Rastogi D. Pediatric obesity-related asthma: A prototype of pediatric severe non-T2 asthma. *Pediatr Pulmonol.* 2020; 55 (3): 809–817. <https://doi.org/10.1002/ppul.24600>.
5. Шартанова Н.В., Суровенко Т.Н., Глушкова Е.Ф. Сочетание бронхиальной астмы и ожирения: современные представления о проблеме. *Эффективная фармакотерапия.* 2015; 48 (2–3): 40–49.
6. Hanh N.T.H., Trang D.T.N., Thu N.T.T., Tuyet L.T. Association between rs4994 variant in β 3-Adrenergic receptor and obesity in Vietnamese preschool-age children, independent of eating behaviors. *BMC Pediatr.* 2024; 24 (1): 594. <https://doi.org/10.1186/s12887-024-05073-7>.
7. Xie C., Hua W., Zhao Y., et al. The ADRB3 rs4994 polymorphism increases risk of childhood and adolescent overweight/obesity for East Asia's population: an evidence-based meta-analysis. *Adipocyte.* 2020; 9 (1): 77–86. <https://doi.org/10.1080/21623945.2020.1722549>.
8. Yang L.K., Tao Y.X. Physiology and pathophysiology of the β 3-adrenergic receptor. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 2019; 161: 91–112. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2018.09.003>.
9. Oguri K., Tachi T., Matsuoka T. Visceral fat accumulation and metabolic syndrome in children: the impact of Trp64Arg polymorphism of the beta3-adrenergic receptor gene. *Acta Paediatr.* 2013; 102 (6): 613–619. <https://doi.org/10.1111/apa.12149>.
10. Yılmaz R., Ateş Ö., Gül A., et al. Association Between Trp64arg Polymorphism of the β 3 adrenoreceptor Gene and Female Sex in Obese Turkish Children and Adolescents. *Pediatr. Gastroenterol. Hepatol. Nutr.* 2019; 22 (5): 460–469. <https://doi.org/10.5223/pghn.2019.22.5.460>.
11. Kuo N.-W., Tung K.-Y., Tsai C.-H., et al. β 3-Adrenergic receptor gene modifies the association between childhood obesity and asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 134 (3): 731–733. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.03.018>.
12. Егоренкова Н.П., Сорокина Е.Ю., Погожева А.В. и др. Изучение энергетического обмена у лиц с полиморфизмом Trp64Arg гена β 3-адренорецепторов. *Вопр. питания.* 2016; 85 (3): 42–48.
13. Hara A., Nguyen P.M., Tsujiguchi H., et al. Effect of β 3-adrenergic receptor gene polymorphism and lifestyle on overweight Japanese rural residents: A cross-sectional study. *Obes Sci Pract.* 2021; 8 (2): 199–207. <https://doi.org/10.1002/osp4.560>.
14. Исакова Ж.Т., Талайбекова Э.Т., Жыргалбекова Б.Ж. и др. Межгенные взаимодействия и вклад полиморфных локусов генов KCNJ11, ADIPOQ, оментина, лептина, TCF7L2 и PPARg в развитие сахарного диабета 2-го типа в кыргызской популяции: предварительные результаты исследования по типу случай — контроль с использованием MDR-анализа. *Проблемы эндокринологии.* 2018; 64 (4): 216–225. <https://doi.org/10.14341/probl8344>.
15. Евсеева Г.П., Телепнёва Р.С., Наговицына Е.Б. и др. Межгенные взаимодействия генов ADRB2, ADRB3, FABP2 и PPARG у детей с бронхиальной астмой, ассоциированной с ожирением. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2023; 89: 69–78. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2023-89-69-78>.
16. Daghestani M., Daghestani M., Daghistani M., et al. ADRB3 polymorphism rs4994 (Trp64Arg) associates significantly with bodyweight elevation and dyslipidaemias in Saudis but not rs1801253 (Arg389Gly) polymorphism in ARDB1. *Lipids in Health and Disease.* 2018; 17 (58). <https://doi.org/10.1186/s12944-018-0679-7>.
17. Aradillas-García C., Cruz M., Pérez-Luque E., et al. Obesity is associated with the Arg389Gly ADRB1 but not with the Trp64Arg ADRB3 polymorphism in children from San Luis Potosí and León, México. *The Journal of Biomedical Research.* 2017; 31 (1): 40–46. <https://doi.org/10.7555/JBR.30.20150169>.
18. Di Filippo P., Scaparrotta A., Rapino D., et al. 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>.
19. Al-Sharif F.M., Abd El-Kader S.M., Neamatallah Z.A., AlKhateeb A.M. Weight reduction improves immune system and inflammatory cytokines in obese asthmatic patients. *Afr Health Sci.* 2020; 20 (2): 897–902. <https://doi.org/10.4314/ahs.v20i2.44>.

REFERENCES

1. Abu Zahra M., Pessin J., Rastogi D. A clinician's guide to effects of obesity on childhood asthma and into adulthood. *Expert. Rev. Respir. Med.* 2024; 18 (10): 759–775. <https://doi.org/10.1080/17476348.2024.2403500>.
2. Yacheykina N.A., Alimova I.L., Plutenko E.V. Features of the course of bronchial asthma in obese children. *Vestnik of the Smolensk State Medical Academy.* 2021; 20 (2): 188–195. <https://doi.org/10.37903/vsgma.2021.2.26>. (In Russ.)
3. Chichkova N.V., Gasparyan A.A., Gitel E.P., et al. Asthma in Overweight and Obese Patients: Assessment of Adipokine Profile with Different Fractions of Adipose Tissue. *Practical pulmonology.* 2019; 3: 4–9. (In Russ.)
4. Rastogi D. Pediatric obesity-related asthma: A prototype of pediatric severe non-T2 asthma. *Pediatr Pulmonol.* 2020; 55 (3): 809–817. <https://doi.org/10.1002/ppul.24600>.
5. Shartanova N.V., Surovenko T.N., Glushkova Ye.F. Bronchial Asthma Combined with Obesity: Modern Understanding. *Effective pharmacotherapy.* 2015; 48 (2–3): 40–49. (In Russ.)
6. Hanh N.T.H., Trang D.T.N., Thu N.T.T., Tuyet L.T. Association between rs4994 variant in $\beta 3$ -Adrenergic receptor and obesity in Vietnamese preschool-age children, independent of eating behaviors. *BMC Pediatr.* 2024; 24 (1): 594. <https://doi.org/10.1186/s12887-024-05073-7>.
7. Xie C., Hua W., Zhao Y., et al. The ADRB3 rs4994 polymorphism increases risk of childhood and adolescent overweight/obesity for East Asia's population: an evidence-based meta-analysis. *Adipocyte.* 2020; 9 (1): 77–86. <https://doi.org/10.1080/21623945.2020.1722549>.
8. Yang L.K., Tao Y.X. Physiology and pathophysiology of the $\beta 3$ -adrenergic receptor. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 2019; 161: 91–112. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2018.09.003>.
9. Oguri K., Tachi T., Matsuoka T. Visceral fat accumulation and metabolic syndrome in children: the impact of Trp64Arg polymorphism of the beta3-adrenergic receptor gene. *Acta Paediatr.* 2013; 102 (6): 613–619. <https://doi.org/10.1111/apa.12149>.
10. Yilmaz R., Ateş Ö., Gül A., et al. Association Between Trp64arg Polymorphism of the $\beta 3$ adrenoreceptor Gene and Female Sex in Obese Turkish Children and Adolescents. *Pediatr. Gastroenterol. Hepatol. Nutr.* 2019; 22 (5): 460–469. <https://doi.org/10.5223/pghn.2019.22.5.460>.
11. Kuo N.-W., Tung K.-Y., Tsai C.-H., et al. $\beta 3$ -Adrenergic receptor gene modifies the association between childhood obesity and asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 134 (3): 731–733. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.03.018>.
12. Egorenkova N.P., Sorokina E.Yu., Pogozheva A.V., et al. Study of energy metabolism in individuals with Trp64Arg polymorphism of the $\beta 3$ -adrenergic receptor gene. *Problems of Nutrition.* 2015; 84 (4): 97–104. (In Russ.)
13. Hara A., Nguyen P.M., Tsujiguchi H., et al. Effect of $\beta 3$ -adrenergic receptor gene polymorphism and lifestyle on overweight Japanese rural residents: A cross-sectional study. *Obes Sci Pract.* 2021; 8 (2): 199–207. <https://doi.org/10.1002/osp4.560>
14. Isakova Z.T., Talaibekova E.T., Zhyrgalbekova B.Z., et al. Genegene interactions and the contribution of polymorphic loci of the KCNJ11, ADIPOQ, omentin, leptin, TCF7L2 and PPARG genes to the development of type 2 diabetes mellitus in the Kyrgyz population: a case-control genetic association study using MDR analysis. *Problems of Endocrinology.* 2018; 64 (4): 216–225. <https://doi.org/10.14341/probl8344>. (In Russ.)
15. Evseeva G.P., Telepneva R.S., Nagovitsyna E.B., et al. Intergenic interactions of ADRB2, ADRB3, FABP2 and PPARG genes in children with asthma associated with obesity. *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration.* 2023; 89: 69–78. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2023-89-69-78>. (In Russ.)
16. Daghestani M., Daghestani M., Daghistani M., Eldali A., Hassan Z.K., Elamin M.H., Warsy A. ADRB3 polymorphism rs4994 (Trp64Arg) associates significantly with bodyweight elevation and dyslipidaemias in Saudis but not rs1801253 (Arg389Gly) polymorphism in ARDB1. *Lipids in Health and Disease.* 2018; 17: 58. <https://doi.org/10.1186/s12944-018-0679-7>.
17. Aradillas-García C., Cruz M., Pérez-Luque E., Garay-Sevilla M.E., Malacara J.M., R A., Peralta J., Burguete-García A., Alegría-Torres J.A. Obesity is associated with the Arg389Gly ADRB1 but not with the Trp64Arg ADRB3 polymorphism in children from San Luis Potosí and León, México. *The Journal of Biomedical Research.* 2017; 31 (1): 40–46. <https://doi.org/10.7555/JBR.30.20150169>.
18. 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>.
19. Al-Sharif F.M., Abd El-Kader S.M., Neamatallah Z.A., AlKhateeb A.M. Weight reduction improves immune system and inflammatory cytokines in obese asthmatic patients. *Afr Health Sci.* 2020; 20 (2): 897–902. <https://doi.org/10.4314/ahs.v20i2.44>.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование проводилось без участия спонсоров.

FUNDING SOURCES

This study was not sponsored.

ВКЛАД АВТОРОВ В РАБОТУ

Евсеева Г. П. — разработка концепции, формальный анализ, подготовка текста, оценка и редактирование.

Супрун Е. Н. — проведение исследования, работа с данными, подготовка текста.

Телепнева Р. С. — проведение исследования, работа с данными.

Наговицына Е. Б. — проведение исследования, работа с данными.

Полтавченко А. Е. — формальный анализ, подготовка текста.

Ракицкая Е. В. — проведение исследования, работа с данными.

Супрун С. В. — проведение исследования, работа с данными.

Козлов В. К. — формальный анализ, подготовка текста.

Лебедько О. А. — управление, координация, планирование.

THE AUTHORS' CONTRIBUTION TO THE WORK

Galina P. Evseeva — conceptualization, formal analysis, visualization, writing — review & editing.

Evgeniy N. Suprun — formal analysis, investigation, visualization.

Regina S. Telepneva — investigation.

Elena B. Nagovitsina — investigation, visualization.

Alesya E. Poltavchenko — investigation.

Elena V. Rakitskaya — investigation.

Stefania V. Suprun — investigation.

Vladimir K. Kozlov — investigation, visualization, writing — original draft.

Olga A. Lebed'ko — investigation, visualization, writing — original draft.

ЭТИЧЕСКОЕ ОДОБРЕНИЕ И СОГЛАСИЕ НА УЧАСТИЕ

Исследование было проведено с учетом требований Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками. Данное исследование было одобрено локальным Этическим комитетом Хабаровского филиала Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания — НИИ охраны материнства и детства (Протокол № 7 от 20.11.2018 г.).

ETHICS APPROVAL AND CONSENT TO PARTICIPATE

The study was conducted in accordance with the requirements of the World Association of Medical Research Council Declaration of Helsinki “Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects” with amendments. This study was approved by the local Ethics Committee of the Khabarovsk branch of the Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration — Research Institute of Maternal and Child Health (Protocol No. 7 dated 20.11.2018).