Оригинальная статья / Original article

# Полиморфизмы rs1042713 и rs1042714 гена β2-адренергического рецептора у детей с бронхиальной астмой и ожирением

RAR — научная статья

**https://doi.org/10.53529/2500-1175-2025-3-84-93**

УДК (616.248+613.24):575.22]616-053.4/-71
Дата поступления: 01.08.2025
Дата принятия: 12.09.2025
Дата публикации: 18.09.2025

**Евсеева Г. П.[1], Телепнёва Р. С.[1], Супрун Е. Н.[1,2], Наговицына Е. Б.[1], Полтавченко А. Е.[1], Ракицкая Е. В.[1,2], Супрун С. В.[1,2], 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 «Дальневосточный государственный медицинский университет», 680000, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35, Россия*

**Евсеева Галина Петровна** — д. м. н., заместитель директора по научной работе, главный научный сотрудник группы медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка Хабаровского филиала ФГБНУ «ДНЦ ФПД» — НИИ ОМиД, Хабаровск, Россия, ORCID ID: 0000-0002-7528-7232, e-mail: evceewa@yandex.ru.

**Телепнёва Регина Сергеевна** — научный сотрудник группы медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка Хабаровского филиала ФГБНУ «ДНЦ ФПД» — НИИ ОМиД, Хабаровск, Россия, ORCID ID: 0000-0003-2873-2353, e-mail: pupykin84@mail.ru.

**Супрун Евгений Николаевич** — к. м. н., старший научный сотрудник группы медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка Хабаровского филиала ФГБНУ «ДНЦ ФПД» — НИИ ОМиД, доцент кафедры госпитальной и факультетской терапии с курсом пропедевтики детских болезней ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет», Хабаровск, Россия, ORCID ID: 0000-0002-1089-8844, e-mail: evg-suprun@yandex.ru.

**Наговицына Елена Борисовна** — к. м. н., ведущий научный сотрудник группы молекулярно-генетических методов исследования Хабаровского филиала ФГБНУ «ДНЦ ФПД» — НИИ ОМиД, Хабаровск, Россия, ORCID ID: 0000-0002-0255-3202, e-mail: nebo59@yandex.ru.

**Полтавченко Алеся Евгеньевна** — очный аспирант Хабаровского филиала ФГБНУ «ДНЦ ФПД» — НИИ ОМиД, Хабаровск, Россия, ORCID ID: 0009-0002-5062-8659, e-mail: panova.alesya@mail.ru.

**Ракицкая Елена Викторовна** — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной и факультетской педиатрии с курсом пропедевтики детских болезней ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет», врач-эндокринолог Хабаровского филиала ФГБНУ «ДНЦ ФПД» — НИИ ОМиД, Хабаровск, Россия, 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 ФГБНУ «ДНЦ ФПД» — НИИ ОМиД, Хабаровск, Россия, ORCID ID: 0000-0001-6724-3654. e-mail: stefanya-suprun@yandex.ru.

**Лебедько Ольга Антоновна** — д. м. н., директор Хабаровского филиала ФГБНУ «ДНЦ ФПД» — НИИ ОМиД, Хабаровск, Россия, ORCID ID: 0000-0002-8855-7422, e-mail: leoaf@mail.ru.

**Аннотация**

**Актуальность.** Особенности клинического течения астмы у лиц с высокой массой тела позволили выделить особый фенотип — БА у пациентов с ожирением, когда наличие и выраженность ожирения определяют более тяжелое течение БА и считают трудной для лечения. Несмотря на увеличение числа работ, подтверждающих значимость гена *ADRB2* в патогенезе астмы и ожирения, накопленные данные довольно противоречивы и не дают однозначного ответа.

**Цель исследования:** оценка роли полиморфных вариантов rs1042713 и rs1042714 гена *ADRB2* у детей с БА и ожирением.

**Материалы и методы**. Проведено одноцентровое наблюдательное поперечное пилотное исследование обследование 161 ребенка с диагнозом БА, средний возраст которых составил 12,6±0,2 годает. Участники исследования разделены на 2 группы: основная — пациенты с ожирением (n = 59), группа сравнения — пациенты с нормальной массой тела (n = 102). Генотипирование проводили с помощью наборов «Обмен веществ» НПФ «Литех» (Москва) методом ПЦР-РВ на приборе CFX-96 Bio-Rad (США).

**Для корреспонденции:**
Евсеева Галина Петровна, зам. директора по научной работе, главный научный сотрудник группы медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка Хабаровского филиала ФГБНУ «ДНЦ ФПД» — НИИ ОМиД.

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

E-mail: evceewa@yandex.ru.

**For correspondence:**
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.

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

E-mail: evceewa@yandex.ru.

**Результаты.** Показано увеличение частоты выявления аллеля 16Gly полиморфизма rs1042713 у пациентов с астмой и ожирением (OR = 1,58; 95%CI [1,01–2,50]). Обнаружена ассоциация генотипа Gly16Gly с повышенным риском неконтролируемого течения БА у детей с ожирением (OR = 9,68 [95% CI = 1,16–81,12]. Пациенты с легким течением БА в 59% случаев имели «дикий» генотип Gln27Gln rs1042714 против 37% со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания (OR = 2,45, ДИ = 1,23–4,91) и аллель Gln (OR = 2,03, ДИ = 1,19–3,44) гена *ADRB2*. Наличие полиморфных вариантов гена *ADRB2* имело клиническую реализацию. Дозы топических глюкокортикостероидов (ТГКС) у детей с БА с ожирением были достоверно выше, чем у пациентов без ожирения (250 [100–500] мкг/сут. и 100 [0–250] мкг/сут. соответственно, p = 0,0017), и ассоциировались с наличием аллеля 16Gly полиморфизма rs1042713 гена *ADRB2* (Me 500 [250–750] мкг/сут., p = 0,0002) и аллеля 27Glu полиморфизма rs1042714, что может являться потенциальным прогностическим маркером реакции на ТГКС у носителей данных генотипов *ADRB2* у детей, страдающих бронхиальной астмой.
**Выводы.** Наличие генотипов Arg16Gly и Gly16Gly и аллеля Arg16 гена *ADRB2* у пациентов с БА и ожирением повышает риск отсутствия контроля заболевания. Полученные результаты имеют значение для выявления лиц с риском неконтролируемого течения БА у детей с ожирением, что позволяет своевременно провести среди них комплекс профилактических мероприятий.

**Ключевые слова:** дети, бронхиальная астма, ожирение, ADRB2

**Конфликт интересов:**
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Евсеева Г.П., Телепнёва Р.С., Супрун Е.Н., Наговицына Е.Б., Полтавченко А.Е., Ракицкая Е.В., Супрун С.В., Лебедько О.А. Полиморфизмы rs1042713 и rs1042714 гена β2-адренергического рецептора у детей с бронхиальной астмой и ожирением. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2025; 23 (3): 84–93. https://doi.org/10.53529/2500-1175-2025-3-84-93

# Polymorphisms of the rs1042713 and rs1042714 genes of the β2-adrenergic receptor in children with bronchial asthma and obesity

**https://doi.org/10.53529/2500-1175-2025-3-84-93**

Date of receipt: 01.08.2025
Date of acceptance: 12.09.2025
Date of publication: 18.09.2025

**Galina P. Evseeva[1], Regina S. Telepneva[1], Evgeniy N. Suprun[1,2], Elena B. Nagovitsyna[1], Alesya E. Poltavchenko[1], Elena V. Rakitskaya [1,2], Stefania V. Suprun[1], Olga A. Lebed'ko[1]**

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

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

**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.

**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.

**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.

**Alesya Evgenievna Poltavchenko** — 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.

**Elena Viktorovna Rakitskaya** — 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.

**Stefania Viktorovna Suprun** — 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.

**Olga Antonovna Lebed'ko** —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 clinical features of asthma in individuals with high body weight have led to the identification of a specific phenotype: asthma in obese patients, where the presence and severity of obesity contribute to a more severe course of asthma and make it difficult to treat. Despite the increasing number of studies confirming the significance of the *ADRB2* gene in the pathogenesis of asthma and obesity, the available data are rather contradictory and do not provide a definitive answer.

**Aim.** Evaluation of the role of polymorphic variants rs1042713 and rs1042714 of the ADRB2 gene in children with BA and obesity.

**Materials and methods**. A single-center observational cross-sectional pilot study was conducted on 161 children with a diagnosis of BA, with an average age of 12.6±0.2 years. The study participants were divided into two groups: the main group consisted of obese patients (n = 59), and the comparison group consisted of patients with normal body weight (n = 102). Genotyping was performed using the "Metabolism" kits from NPF "Litex" (Moscow) using the PCR-RV method on a CFX-96 Bio-Rad instrument (USA).

**Results.** An increase in the frequency of detection of the 16Gly allele of the rs1042713 polymorphism in patients with asthma and obesity was shown (OR = 1.59; 95% CI [1.01–2.50]). An association of the Gly16Gly genotype with an increased risk of uncontrolled BA in children with obesity was found (OR = 9,.68 [95% CI = 1.16 –81.12]). In 59% of cases, patients with mild asthma had the "wild" genotype Gln27Gln rs1042714 versus 37% with moderate to severe disease (OR = 2.45, [95% CI [1.23–4.91]) and the Gln allele (OR = 2.03, [95% CI = 1.19–3.44]) the ADRB2 gene. The presence of polymorphic variants of the *ADRB2* gene had a clinical implementation. Doses of topical glucocorticosteroids (TGCs) in children with obesity-related BA were significantly higher than in patients without obesity (250 [100—500] μg/day and 100 [0—250] μg/day. respectively, p = 0,0017) and were associated with the presence of the 16Gly allele of the rs1042713 polymorphism of the *ADRB2* gene (Me 500 [250—750] μg/day, p = 0,0002) and the 27Glu allele of the rs1042714 polymorphism, which may be a potential predictive marker of response to inhaled corticosteroids in carriers of these *ADRB2* genotypes in children with bronchial asthma.

**Conclusions.** The presence of Arg16Gly and Gly16Gly genotypes and the Arg16 allele of the *ADRB2* gene in patients with BA and obesity increases the risk of uncontrolled disease. The results obtained are important for identifying individuals at risk of uncontrolled BA in obese children, which allows for timely implementation of a set of preventive measures among them.

**Keywords:** children, bronchial asthma, obesity, ADRB2

**Conflict of interest:**
The authors declare no conflict of interest.

**For citation:** Evseeva G.P., Telepneva R.S., Suprun E.N., Nagovitsyna E.B., Poltavchenko A.E., Rakitskaya E.V., Suprun S.V., Lebed'ko O.A. Polymorphisms of the rs1042713 and rs1042714 genes of the β2-adrenergic receptor in children with bronchial asthma and obesity. *Allergology and immunology in pediatrics*. 2025; 23 (3): 84–93. https://doi.org/10.53529/2500-1175-2025-3-84-93

Несмотря на значительные успехи в лечении бронхиальной астмы (БА), достигнутые за последние годы, у 20–30% пациентов отмечаются трудные для терапии фенотипы [1]. Поэтому, наряду с изучением основного механизма развития заболевания, большое внимание стало уделяться персонифицированному подходу к лечению БА с учетом фенотипов болезни и коморбидных состояний. Особенности клинического течения астмы у лиц с высокой массой тела позволили выделить особый фенотип — БА у пациентов с ожирением, когда наличие и выраженность ожирения определяет более тяжелое течение БА и резистентность к базовой терапии [2, 3]. В последние десятилетия рост распространенности ожирения и астмы шел параллельно, и есть данные, указывающие на двустороннюю связь между этими двумя хроническими заболеваниями, о том, что ожирение повышает риск развития БА, ухудшает контроль заболевания и снижает реакцию на ингаляционные кортикостероиды [4, 5]. Однако некоторые авторы считают, что БА может повышать риск развития ожирения. Так, в исследовании Contreras Z. A. et al. показано, что астма увеличивает относительный риск ожирения в 1,7 раза [6].

В качестве потенциального механизма взаимосвязи БА и ожирения предлагается рассматривать ожирение как состояние слабовыраженного воспаления с дисбалансом цитокинов, вырабатываемых в жировой ткани, на фоне общей генетической предрасположенности [7, 8].

Ключевую роль в контрактильности дыхательных путей играют β2-адренергические рецепторы, соответственно, являясь мишенью для β2-агонистов, широко применяемых в терапии атопической астмы [9, 10]. Нарушение функции β2-адренорецепторов считается важным механизмом бронхообструкции, а дефекты структуры или экспрессии белка β2-адренорецептора, как правило, приводят к изменению нормального контроля бронхиального тонуса, что сопровождается изменением ответа на бронхоконстрикторные воздействия [11].

С другой стороны, β2-адренорецепторы играют важную роль в возникновении ожирения и в регулировании энергетического баланса. Активация этих рецепторов способствует усилению процессов глюконеогенеза и гликогенолиза в печени и скелетных мышцах, а также стимулирует секрецию инсулина β-клетками поджелудочной железы и регулирует расход энергии посредством мобилизации липидов из белой жировой ткани [12].

Ген *ADRB2* кодирует β2-адренергический рецептор, расположен на хромосоме 5q31, имеет 9 полиморфизмов в кодирующей части. К ним относятся (rs1042713) A46G — замена нуклеотида аденина на гуанин, приводящая к замене аминокислоты аргинина на глицин в белке Argl6Gly и (rs1042714) C79G — замена нуклеотида цитозина на гуанин, приводящая к замене аминокислоты глутамина на глутаминовую кислоту Gln27Glu. Функционирование рецептора во многом зависит от целостности структуры его аминокислотной последовательности, нарушение которой в результате мутации гена приводит к значительным изменениям, влияющим на его работу [13]. Поэтому мутации кодирующего β2-адренергический рецептор гена могут вносить вклад в развитие ожирения, БА и в контроль над заболеванием [9]. Несмотря на увеличение числа исследований, подтверждающих значимость гена *ADRB2* в патогенезе астмы и ожирения, накопленные данные довольно противоречивы. В ряде работ доказана значимость полиморфных локусов Arg16Gly, Gln-27Glu в патогенезе заболевания и в формировании ответа пациентов на терапию β2-агонистами [10, 14], в других исследованиях таких связей не установлено [15]. Это свидетельствует о необходимости дальнейшего поиска связей полиморфизмов гена *ADRB2* с клиническим течением БА, ассоциированной с ожирением.

Целью исследования явилась оценка роли полиморфных вариантов rs1042713 и rs1042714 гена *ADRB2* у детей с БА и ожирением.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

*Дизайн исследования*

Проведено одноцентровое, проспективное, наблюдательное, когортное исследование с контрольной группой, 161 образца крови детей, больных БА (J45; МКБ-10), и 35 образцов крови здоровых детей.

*Условия проведения исследования*

Исследование проводилось с 2018 по 2023 год на базе клиники с привлечением специалистов группы молекулярно-генетической диагностики Лаборатории комплексных методов исследования перинатальной и бронхолегочной патологии Хабаровского филиала ДНЦ ФПД — НИИ ОМИД. Диагноз «бронхиальная астма», степень тяжести и контроля над заболеванием устанавливались на основании жалоб, данных анамнеза, клинической картины, лабораторно-инструментального обследования в соответствии с рекомендациями текущих редакций GINA, Национальной программы «Бронхиальная астма у детей: стратегия лечения и профилактики» и с «Клиническими рекомендациями по диагностике и лечению БА» [2, 15, 16].

В исследовании приняли участие пациенты с БА в возрасте от 7 до 17 лет (средний возраст — 12,6±0,2 года). Из них: мальчиков — 88 (54,7%), девочек — 73 (45,3%). Обследование больных астмой включало общеклинические, функциональные, инструментальные методы.

**Критерии включения:** пациенты в возрасте 7–17 лет, независимо от пола; наличие подтвержденного диагноза БА (J45; МКБ-10); период ремиссии основного заболевания; наличие у пациента с БА ожирения, обусловленное избыточным поступлением энергетических ресурсов (E66.0; МКБ-10); наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании.

**Критерии невключения:** возраст младше 7 и старше 18 лет; наличие в период проведения исследования острых заболеваний или обострение хронических заболеваний; наличие подтвержденного диагноза БА с индексом массы тела (ИМТ) ниже нормы или избытком массы тела (предожирение); ожирение не конституционально-экзогенного генеза; наличие сопутствующей декомпенсированной соматической патологии; не подписавшие информированное согласие.

Из выборки, сформированной в соответствии с критериями включения/невключения, пациенты распределялись в группы детей с БА, ассоциированной с ожирением 1–3-й степени (основная группа, n = 59), и с БА с нормальным ИМТ (группа сравнения, n = 102). В зависимости от уровня контроля заболевания пациенты были разделены на 2 подгруппы: полный контроль над заболеванием (n = 78) и отсутствие контроля (n = 83). Получали лечение 132 ребенка (82%), без лече-

ния — 29 (18%). У большинства детей в качестве базисной терапии использовались топические глюкокортикостероиды (ТГКС). Оценка требуемой дозы ТГКС для обеспечения контроля БА проводилась по флутиказону с пересчетом иных препаратов по уровню биоэквивалентности (GINA 2021).

Всем пациентам были оценены основные антропометрические показатели. 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. Оценку степени ожирения у детей проводили в соответствии с Клиническими рекомендациями «Диагностика и лечение ожирения у детей и подростков» Российской ассоциации эндокринологов [17]. 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 (SPN) использовали ДНК, выделенную из лейкоцитов венозной крови стандартным методом с использованием коммерческих наборов «ДНК-экспресс крови» (ООО НПФ «Литех», Москва). Амплификацию проводили с помощью наборов НПФ «Литех» «Обмен веществ» (Москва) методом ПЦР-РВ на приборе CFX-96 Bio-rad (США). Группу контроля для исследования генетических полиморфизмов составили 35 здоровых детей, сопоставимых по полу и возрасту.

Статистическая обработка материала проведена с использованием интернет-ресурса VassarStats: Website for Statistical Computation (http://vassarstats.net) и Statistica 10.0 (StatSoft Inc., USA). Соответствие равновесию Харди — Вайнберга рассчитывали с помощью программного обеспечения Hardy — Weinberg equilibrium calculator (www.cog-genomics.org). Статистическую значимость различий в распределении частот аллелей/генотипов устанавливали с помощью $\chi^2$ Пирсона 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.

Обследование больных астмой включало общеклинические, функциональные, инструментальные методы.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе было выявлено, что распределение частот SNP соответствовало равновесию Харди — Вайнберга для всех исследованных полиморфных вариантах.

Анализ распределения аллелей и генотипов однонуклеотидных полиморфизмов Arg16Gly и Gln27Glu гена *ADRB2* в группах пациентов с БА и в группе контроля существенных различий не выявил: аллельные частоты для полиморфизма rs1042713 составили 168 (52,2%) и 154 (47,8%) для аллелей 16Arg и 16Gly соответственно у детей с астмой, против 36 (51,4%) и 34 (48,6%) соответственно в группе контроля. Для полиморфизма rs1042714 аллельные частоты аллелей 27Gln и 27Glu составили 188 (58,4%) и 134 (41,6%) соответственно в группе астмы и 48 (68,6%) и 22 (31,4%) соответственно в группе контроля. Однако было определено, что пациенты с легким течением БА в 59% случаев имели генотип Gln27Gln против 37% со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания (OR = 2,454, ДИ = 1,226–4,911, p = 0,0342) и аллель Gln (OR = 2,025, ДИ = 1,191–3,444, p = 0,0086) гена *ADRB2*. Можно предполагать защитный эффект этого варианта, что совпадает с данными других авторов [5].

Анализ распределения частот генотипов и аллелей полиморфизмов гена *ADRB2* у пациентов с БА и ожирением и БА с нормальным ИМТ представлены в таблице 1.

Статистически значимые различия в распределении частоты встречаемости полиморфных локусов Arg16Gly выявили повышение встречаемости аллеля 16Gly у пациентов с астмой и ожирением (OR = 1,59; 95% CI [1,01–2,50]). Значимое влияние оказывало наличие полиморфных вариантов Arg16Gly+Gly16Gly (OR = 2,14; 95% CI [1,01–2,53] у пациентов данной группы.

Исследование вклада полиморфных вариантов генотипов и аллелей в контроль над заболеванием у детей с БА, коморбидной с ожирением, выявило ассоциацию генотипа Gly16Gly (OR = 9,68; 95% CI [1,16–81,12], что свидетельствует о возможном влиянии полиморфизма Arg16Gly на развитие не-

Таблица 1. **Распределение частоты генотипов и аллелей полимофризмов rs1042713 и rs1042714 гена ADRB2 в исследуемых группах (таблица автора)**
Table 1. **Frequency distribution of genotypes and alleles of polymophrisms rs1042713 and rs1042714 of the ADRB2 gene in the studied groups (author's table)**

| Гены/SNP | Генотип/ аллель | Частоты аллелей/генотипов | | p |
|---|---|---|---|---|
| | | Основная группа (n = 59) | Группа сравнения (n = 102) | |
| *ADRB2* (rs1042713) | *Генотипы* | | | |
| | Arg16Arg | 12/0,20 | 36/0,35 | 0,1262 |
| | Arg16Gly | 29/0,49 | 43/0,42 | |
| | Gly16Gly | 18/0,31 | 23/0,23 | |
| | *Аллели* | | | |
| | 16Arg | 53/0,45 | 115/0,56 | 0,047 |
| | 16Gly | 65/0,55 | 89/0,44 | |
| *ADRB2* Gln27Glu (rs1042714) | *Генотипы* | | | |
| | Gln27Gln | 27/0,46 | 27/0,27 | 0,0161 |
| | Gln27Glu | 27/0,46 | 53/0,52 | |
| | Glu27Glu | 5/0,08 | 22/0,21 | |
| | *Аллели* | | | |
| | 27Gln | 81/0,69 | 107/0,53 | 0,0045 |
| | 27Glu | 37/0,31 | 97/0,47 | |

контролируемой астмы у детей с ожирением (таблица 2).

Ингаляционные агонисты β2-адренорецепторов — это лекарственные препараты, которые составляют основу терапии бронхиальной астмы. Их назначают периодически или непрерывно, а также во время обострений заболевания. Есть свидетельства того, что полиморфизмы rs1042713 и rs1042714 изменяют функционирование рецептора, приводя к снижению его регуляции и, таким образом, индуцируя резистентность к действию β2-агонистов. Поэтому прогнозирование реакции на специфическую терапию имеет большое значение при лечении обострений бронхиальной астмы у детей [18]. Однако не все исследователи подтвердили взаимосвязь между генетической изменчивостью *ADRB2* и реакцией на ингаляционный β2-агонист [19].

По нашим данным, наличие полиморфных вариантов гена *ADRB2* имело клиническую реализацию. В частности, дозы ТГКС у детей с БА, ассоциированной с ожирением, достоверно выше, чем

Таблица 2. **Частота встречаемости полиморфных вариантов генотипов и аллелей в группах БА и ожирением с контролируемым и неконтролируемым течением (таблица автора)**
Table 2. **The frequency of polymorphic variants of genotypes and alleles in groups with asthma and obesity with controlled and uncontrolled course (author's table)**

| Гены/SNP | Генотип/ аллель | Частоты аллелей/генотипов | | p |
|---|---|---|---|---|
| | | Основная группа, отсутствие контроля n = 36 | Основная группа, контроль n = 23 | |
| *ADRB2* Arg16Gly (A46G) (rs1042713) | *Генотипы* | | | |
| | Arg16Arg | 10/0,28 | 8/0,35 | 0,0492 |
| | Arg16Gly | 15/0,42 | 14/0,61 | |
| | Gly16Gly | 11/0,3 | 1/0,04 | |
| | *Аллели* | | | |
| | 16Arg | 35/0,46 | 30/0,65 | 0,0397 |
| | 16Gly | 41/0,54 | 16/0,35 | |
| *ADRB2* Gln27Glu (C5318G) (rs1042714) | *Генотипы* | | | |
| | Gln27Gln | 10/0,435 | 27/0,27 | 0,9237 |
| | Gln27Glu | 11/0,478 | 53/0,52 | |
| | Glu27Glu | 2/0,087 | 22/0,21 | |
| | *Аллели* | | | |
| | 27Gln | 31/0,674 | 50/0,694 | 0,823 |
| | 27Glu | 15/0,326 | 22/0,306 | |

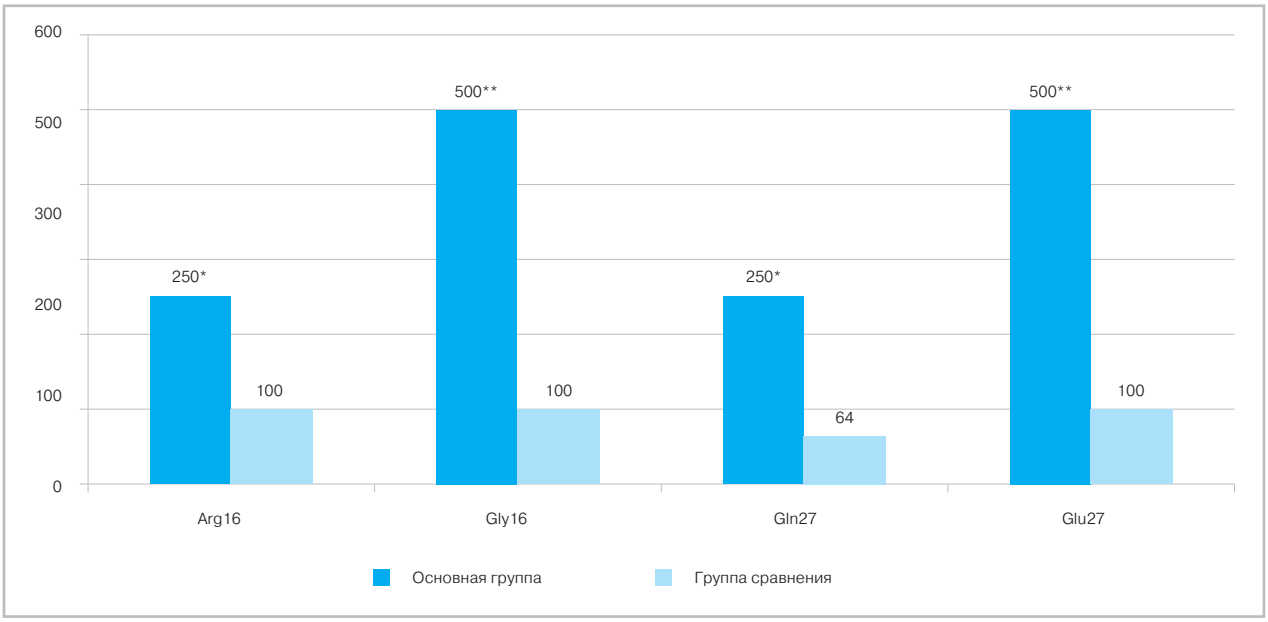


Рис. 1. **Дозы топических глюкокортикостероидов (ТГКС) у обследованных групп детей с бронхиальной астмой (рисунок автора)**
Fig. 1. **Doses of topical glucocorticosteroids (THCS) in the examined groups of children with bronchial asthma (the author's drawing)**
*Примечание: * — p < 0,05, ** — p < 0,001*

у пациентов без ожирения (Me 250 [100–500] мкг/сут. и 100 [0–250] мкг/сут. соответственно, p = 0,0017). При этом у детей с БА и ожирением с наличием аллеля 16Gly гена *ADRB2* доза ТГКС была достоверно выше, чем с аллелем 16Arg (Me 500 [250–750] мкг/сут. и 250 [0–500] мкг/сут. соответственно, p = 0,0002), и в сравнении с пациентами с аллелем 16Gly без ожирения (100 [0–250] мкг/сут., p = 0,0258) (рисунок 1).

У детей с БА и ожирением с наличием аллеля 27Glu гена *ADRB2* доза ТГКС также была достоверно выше, чем с аллелем 27Gln (Me 500 [100–750] мкг/сут. и 250 [100–500] мкг/сут. соответственно, p = 0,0282), и в сравнении с пациентами с аллелем 27Glu у пациентов без ожирения (100 [0–250] мкг/сут., p = 0,0317).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. В нашем исследовании мы не выявили отличий в распределении частот аллелей и генотипов rs1042713 и rs1042714 гена *ADRB2* у пациентов с БА и в группе контроля. Наличие гомозиготного варианта Gln27Gln обладает протективным эффектом в отношении легкого течения бронхиальной астмы и скорее протективным — в отношении развития ожирения у больных БА.

Статистически значимые различия в распределении частоты встречаемости полиморфных локусов Arg16Gly и Gln27Glu были выявлены только в группах больных астмой, коморбидной с ожирением. Так, в группе пациентов БА с ожирением аллель 16Gly у гена *ADRB2* выявлялся чаще, чем аллель 16Arg (p = 0,047), что позволило рассматривать данный полиморфизм как фактор риска развития ожирения у детей с астмой.

Объем базисной терапии бронхиальной астмы у пациентов с ожирением связан с полиморфизмом генов бета-2-адренорецепторов в 16 (Arg/Gly), 27 (Gln/Glu) положениях, что может являться потенциальным прогностическим маркером реакции на ТГКС у носителей данных генотипов *ADRB2* среди детей, страдающих бронхиальной астмой. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы уточнить влияние этих однонуклеотидных полиморфизмов на течение астмы, выявить их защитные или неблагоприятные эффекты.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. [и др.] Бронхиальная астма: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. Пульмонология. 2022; 32 (3): 393–447. https://doi.org/ 10.18093/0869-0189-2022-32-3-393-447.

2. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 5-е изд., перераб. и доп. Москва: Оригинал-макет, 2017. 160 с.
3. Уксуменко А.А., Антонюк М.В. Патогенетические аспекты фенотипа бронхиальной астмы, ассоциированной с ожирением. Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2019; 71: 112–119. https://doi.org/ 10.12737/article_5c89ab4f8523c5.66345570.
4. 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
5. Zhao S., Zhang W., Nie X. Association of β2-adrenergic receptor gene polymorphisms (rs1042713, rs1042714, rs1042711) with asthma risk: a systematic review and updated meta-analysis. BMC Pulm Med. 2019 Nov 7; 19 (1): 202. https://doi.org/ 10.1186/s12890-019-0962-z.
6. Contreras Z.A., Chen Z., Roumeliotaki T. [et al.]. Does early onset asthma increase childhood obesity risk? A pooled analysis of 16 European cohorts. Eur. Respir. J. 2018; 52 (3): 1800504. https://doi.org/ 10.1183/13993003.00504-2018.
7. Косенкова Т.В., Новикова В.П. Бронхиальная астма и ожирение у детей. Механизмы взаимосвязи. Медицина: теория и практика. 2019; 4 (1): 62–83.
8. Белых Н.А., Лебедева И.Н., Пизнюр И.В., Котова П.О., Деева Ю.В. Аллергические заболевания и детское ожирение: есть ли связь? Аллергология и иммунология в педиатрии. 2025; 23 (2): 38–49. https://doi.org/10.53529/2500-1175-2025-2-38-49.
9. de Paiva A.C., Marson F.A., Ribeiro J.D., Bertuzzo C.S. Asthma: Gln27Glu and Arg16Gly polymorphisms of the beta2-adrenergic receptor gene as risk factor. Allergy Asthma Clin. Immunol. 2014; 10 (1): 8. https://doi.org/ 10.1186/1710-1492-10-8.
10. Zhang Y.Q., Zhu K.R. The C79G Polymorphism of the β2-Adrenergic Receptor Gene, ADRB2, and Susceptibility to Pediatric Asthma: Meta-Analysis from Review of the Literature. Med Sci Monit. 2019; 25: 4005–4013 https://doi.org/ 10.12659/MSM.913780.
11. Жданович Е.А., Фурман Е.Г., Пономарёва М.С. [и др.]. Влияние полиморфизмов в гене β2-адренорецептора (ADRB2) на уровень сопротивления дыхательных путей и тяжесть заболевания у детей с бронхолегочной дисплазией. Вопросы практической педиатрии. 2016; 11 (5): 7–11. https://doi.org/10.20953/1817-7646-2016-5-7-11.
12. Валеева Ф.В., Медведева М.С., Киселева, Т.А. [и др.]. Ассоциация полиморфных маркеров rs7903146 *TCF7L2*, rs1042714 *ADRB2* с изменением жирового компонента тела пациентов при различных вариантах терапии ранних нарушений углеводного обмена. Ожирение и метаболизм. 2022; 19 (1): 7–18. https://doi.org/10.14341/omet12807.
13. Молостова Т.Н. Генетические различия β2-адренорецепторов и их клиническое значение. Практическая пульмонология. 2017; 2: 63–69.
14. Mohamed-Hussein A.A.R., Sayed S.S., Eldien H.M.S. [et al.]. Beta 2 Adrenergic Receptor Genetic Polymorphisms in Bronchial Asthma: Relationship to Disease Risk, Severity, and Treatment Response. Lung. 2018; 196: 673–680. https://doi.org/10.1007/s00408-018-0153-3.
15. Global strategy for Asthma Management and Prevention 2018. 162 c. URL: https://ginasthma.org/wp-content/up-loads/2018/04/GINA-2018-full-report_-final-_wms.pdf. (05.10.2018)
16. Клинические рекомендации «Бронхиальная астма». Министерство здравоохранения Российской Федерации. [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://spulmo.ru/upload/kr_bronhastma_2019.pdf
17. Клинические рекомендации «Диагностика и лечение ожирения у детей и подростков». М.: Российская ассоциация эндокринологов, 2020. 58 с.
18. Мдинарадзе Д.С., Козлов И.Б., Павлова К.С. [и др.]. Анализ ассоциации полиморфных вариантов гена ADRB2 с ответом на β2-агонисты у пациентов с редким тератипом бронхиальной астмы. Вестник РГМУ. 2020; 6: 7. https://doi.org/ 10.24075/vrgmu.2020.083.
19. Савельева О.Н., Карунас А.С., Федорова Ю.Ю. [и др.]. Роль полиморфных вариантов гена β2-адренергического рецептора (ADRB2) в развитии и течении бронхиальной астмы. Медицинский вестник Башкортостана. 2018; 13 (5): 69–75.

## REFERENCES

1. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R. [et al.]. Federal guidelines on diagnosis and treatment of bronchial asthma. Pul'monologiya. 2022; 32 (3): 393–447. (In Russ.) https://doi.org/ 10.18093/0869-0189-2022-32-3-393-447.
2. National program "Bronchial asthma in children. Treatment strategy and prevention". 5th ed., revised and added. Moscow: Original-maket, 2017. 160 p. (in Russ.).
3. Uksumenko A.A., Antonjuk M.V. Pathogenetic aspects of the phenotype of bronchial asthma associated with obesity. Bjulleten' fiziologii i patologii dyhanija. 2019; 71: 112–119. (In Russ.) https://doi.org/ 10.12737/article_5c89ab4f8523c5.66345570.

4. Yacheykina N.A., Alimova I.L., Plutenko E.V. Features of the course of bronchial asthma in obese children. Vestnik Smolenskoy Gosudarstvennoy Medicinskoy Akademii. 2021; 20 (2): 188–195. (In Russ.) https://doi.org/ 10.37903/vsgma.2021.2.26.
5. Zhao S., Zhang W., Nie X. Association of β2-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.
6. Contreras Z.A., Chen Z., Roumeliotaki T. [et al.]. Does early onset asthma increase childhood obesity risk? A pooled analysis of 16 European cohorts. Eur. Respir. J. 2018; 52 (3): 1800504. https://doi.org/ 10.1183/13993003.00504-2018.
7. 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 Russ.)
8. Belykh N.A., Lebedeva I.N., Piznyur I.V. [et al.]. Allergic diseases and childhood obesity: is there a relationship? Allergology and Immunology in Pediatrics. 2025; 23 (2): 38–49. (In Russ.). https://doi.org/10.53529/2500-1175-2025-2-38-49.
9. de Paiva A.C., Marson F.A., Ribeiro J.D., Bertuzzo C.S. Asthma: Gln27Glu and Arg16Gly polymorphisms of the beta2-adrenergic receptor gene as risk factor. Allergy Asthma Clin. Immunol. 2014; 10(1): 8. https://doi.org/10.1186/1710-1492-10-8.
10. Zhang Y.Q., Zhu K.R. The C79G Polymorphism of the β2-Adrenergic Receptor Gene, ADRB2, and Susceptibility to Pediatric Asthma: Meta-Analysis from Review of the Literature. Med. Sci Monit. 2019; 25: 4005–4013 https://doi.org/10.12659/MSM.913780.
11. Zhdanovich E.A., Furman E.G., Ponomareva M.S. [et al.]. Influence of polymorphisms in the β2-adrenoreceptor gene (ADRB2) on the level of airway resistance and severity of disease in children with bronchopulmonary dysplasia. Vopr. prakt. pediatr. (Clinical Practice in Pediatrics). 2016; 11 (5): 7–11. (In Russ.) https://doi.org/ 10.20953/1817-7646-2016-5-7-11.
12. Valeeva F.V., Medvedeva M.S., Kiseleva T.A. [et al.]. Association of rs7903146 *TCF7L2*, rs1042714 *ADRB2* with the changes in body fat mass in different types of therapy of early carbohydrate metabolism disorders. Obesity and metabolism. 2022; 19 (1): 7–18. (In Russ.) https://doi.org/ 10.14341/omet12807.
13. Molostova T.N. Genetic Variability of β2-adrenoreceptors and its Clinical Importance. Practical pulmonology. 2017; 2: 63–69. (In Russ.)
14. Mohamed-Hussein A.A.R., Sayed S.S., Eldien H.M.S. [et al.]. Beta 2 Adrenergic Receptor Genetic Polymorphisms in Bronchial Asthma: Relationship to Disease Risk, Severity, and Treatment Response. Lung. 2018; 196: 673–680. https://doi.org/10.1007/s00408-018-0153-3.
15. Global strategy for Asthma Management and Prevention 2018. 162 c. URL: https://ginasthma.org/wp-content/up-loads/2018/04/GINA-2018-full-report_-final-_wms.pdf. (05.10.2018)
16. Clinical recommendations “Bronchial asthma”. Ministry of Health of the Russian Federation. Access mode: http://spulmo.ru/upload/kr_bronhastma_2019.pdf. (In Russ.)
17. Clinical recommendations “Diagnosis and Treatment of Obesity in Children and Adolescents”. M.: Russian Association of Endocrinologists, 2020. 58 p. (In Russ.)
18. Mdinaradze D.S., Kozlov I.B., Pavlova K.S. [et al.] Analysis of the polymorphic variants of ADRB2 gene association with the β2-agonists response in patients with a rare theratype of asthma. Vestnik RGMU.ru 2020; 6: 7 p. (In Russ.) https://doi.org/10.24075/vrgmu.2020.083.
19. Savelieva O.N., Karunas A.S., Fedorova Yu.Yu. , E.K. Khusnutdinova [et al.] The role of β2-adrenergic receptor gene (ADRB2) polymorphisms in asthma. Medical Vestnik of Bashkortostan. 2018; 13 (5): 69–75. (In Russ.)

## ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки.

## FUNDING SOURCES

The authors declare no sponsorship.

## ВКЛАД АВТОРОВ В РАБОТУ

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

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

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

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

## *ЭТИЧЕСКОЕ ОДОБРЕНИЕ И СОГЛАСИЕ НА УЧАСТИЕ*

Дизайн исследования одобрен решением Локального этического комитета Хабаровского филиала ДНЦ ФПД — НИИ ОМиД (протокол № 7 от 20.11.2018). Получено информированное согласие родителей и (или) законных представителей каждого ребенка на включение в изучаемую группу.

## *ETHICS APPROVAL AND CONSENT TO PARTICIPATE*

The design of the study was approved by the decision of the Local Ethics Committee of the *Khabarovsk Branch of the Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration — Research Institute of Maternity and Childhood Protection* (Protocol No. 7 dated 11/20/2018). The informed consent of the parents and/or legal representatives of each child to be included in the study group has been obtained.