

УДК: 616.248:613.25]:25

# GLN27GLU ТА ARG16GLY ПОЛІМОРФІЗМИ ГЕНА $\beta_2$ -АДРЕНЕРГІЧНОГО РЕЦЕПТОРА У ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ І ОЖИРІННЯ

**В. В. Качковська, А. В. Ковчун, Г. А. Фадєєва, Л. Н. Приступа**

Сумський державний університет, Суми, Україна

**Резюме.** Бронхіальна астма (БА), асоційована із ожирінням, представляє окремий фенотип, для якого характерний важчий перебіг захворювання та нижча відповідь на базисну терапію. БА та ожиріння визнані як класичні мультифакторіальні захворювання, що виникають в осіб із певним генотипом під дією провокуючих факторів зовнішнього середовища. Дослідження генів-кандидатів БА та ожиріння сприятиме поглибленню наших знань і розуміння загальної генетичної основи даних захворювань. **Мета.** Огляд літератури, що містить результати досліджень Arg16Gly і Gln27Glu поліморфізмів гена  $\beta_2$ -адренорецептора ( $\beta_2$ -АР), які розглядаються, як спільні кандидати щодо виникнення БА та ожиріння, що дозволить зрозуміти та обґрунтувати напрямки подальших досліджень. **Матеріали та методи дослідження.** Проаналізовано публікації, що містять результати досліджень щодо ролі Arg16Gly і Gln27Glu поліморфізмів гена  $\beta_2$ -АР у виникненні БА та ожиріння. **Результати дослідження.** Дані аналізу літератури за досліджуваною проблемою носять суперечливий, а іноді й дискордантний характер. Представлено, що сила взаємодії між Arg16Gly і Gln27Glu поліморфізмами та наявністю БА і ожиріння не завжди достатня, щоб пояснити цей зв'язок. Це підкреслює наявність невирішених запитань, які потребують подальших досліджень. **Висновок.** Проведений аналіз пошуку спільних генетичних маркерів на прикладі Arg16Gly і Gln27Glu поліморфізмів гена  $\beta_2$ -АР у хворих на БА і ожиріння вказує на необхідність подальшого вивчення цієї проблеми для удосконалення діагностичних, лікувальних та профілактичних заходів.

**Ключові слова:** бронхіальна астма, ожиріння, Arg16Gly і Gln27Glu поліморфізми гена  $\beta_2$ -адренорецептора.

В. В. Качковська

Кандидат медичних наук,

асистент кафедри внутрішньої медицини з центром респіраторної медицини,

Сумський державний університет,

вул. Римського-Корсакова, 2, Суми, 40000;

e-mail: vlady\_dytko@ukr.net

Астма та Алергія, 2021, № 1, С. 40–48.

Бронхіальна астма (БА) є гетерогенним захворюванням за механізмами патогенезу, клінічними проявами та перебігом. Останнім часом привертають увагу спроби фенотипувати та генотипувати БА, тобто виділити основні варіанти на підставі клінічних ознак та генетичних маркерів для розуміння патофізіологічних основ хвороби та оптимізації лікувальних заходів. Фенотипування БА проводять за клінічними характеристиками (вік, стать, вік дебюту, тривалість, коморбідні стани), патоморфологічними ознаками запалення у харкотинні чи бронхоскопічному матеріалі, відповіддю на лікування [45]. Фенотипування набуває великого значення для визначення тактики лікування.

Однією з важливих ознак, що визначає фенотип захворювання, є ожиріння, і, зокрема, БА асоційована із ожирінням є окремим клінічним фенотипом, для якого характерні важчий перебіг, нижчий рівень контролю у зв'язку із недостатньою відповіддю на базисну терапію. БА та ожиріння визнані як класич-

ні мультифакторіальні захворювання, що виникають в осіб із певним генотипом під дією провокуючих факторів зовнішнього середовища [16, 45, 49].

Поширеність ожиріння серед хворих на БА становить біля 60 %. Ожиріння підвищує ризик розвитку БА в 1,82 рази (95 % ДІ 1,47–2,25), а у дітей — в 1,98 (95 % ДІ 0,71–5,52) [13]. Хворі на БА із ожирінням частіше мають постійні симптоми БА (ВШ 1,66; 95 % ДІ 1,09–2,54), у них частіше зустрічається тяжка персистуюча БА порівняно із пацієнтами із нормальною масою тіла (ВШ 1,42; 95 % ДІ 1,05–1,90), а також — вища потреба у використанні базисних препаратів для контролю захворювання (ВШ 1,37; 95 % ДІ 1,01–1,85) [46]. Отже, ожиріння збільшує ризик розвитку БА, знижує ефективність контролю, диктує необхідність розробки модифікованого підходу для лікування даних хворих.

БА та ожиріння є хронічними, багатофакторними за патогенезом захворюваннями. Провідну роль у їх виникненні надають генетичній схильності. Дослідження молекулярно-генетичних основ БА дозволили виділити кілька груп генів-кандидатів, що сприяють виникненню БА. Поряд із цим,

© Качковська В. В., Ковчун А. В., Фадєєва Г. А., Приступа Л. Н., 2021

www.search.crossref.org

DOI: 10.31655/2307-3373-2021-1-40-48

встановлено, що генетична складова в ділянці хромосом 2p, 5q, 6p, 11q13 і 12q5,8,9 частково співпадає у хворих на БА та ожиріння, що дозволило передбачити спільну генетичну схильність даних захворювань [16].

Одним із вивчених щодо патогенезу БА та відповіді на бронходилатативну терапію є ген, який кодує  $\beta_2$ -адренорецептори (АР), що локалізований на довгому плечі 5-ї хромосоми (5q31-q32) поблизу кластера генів інтерлейкіну-13 та CD14, які відіграють важливу роль в алергічній імунній відповіді [30]. У гені  $\beta_2$ -АР виявлено понад 200 поліморфних варіантів, серед яких найбільш вивчені 3 несинонімічні нуклеотидні заміни: аргініну на гліцин у 16-му положенні — Arg16Gly (rs1042713, + 46A > G), глутаміну на глутамінову кислоту у 27-му положенні — Gln27Glu (rs1042714, + 79C > G) і треоніну на ізолейцин у 164-му положенні — Thr164Ile (rs1800888) [17], що відіграють важливу роль у функціонуванні рецептора [40]. У клінічних дослідженнях показано, що ці алельні варіанти діють як модифікатори захворювання у пацієнтів із БА та ожирінням [16, 19, 26, 40].

Зважаючи на високу поліморфність даного гена, поширеність алелів статистично відрізняється серед різних етнічних груп [14, 17, 27, 33]. Так, алель 27Glu зустрічався в європеїдів з частотою 64,2 %, у населення Північної Америки — 62 %, Африки — 50 %, Китаю — 45,3 %, Японії — 55,8 %. Алель Arg16 зустрічався у 39–42 % європеїдного населення і у 49 % афро-американців [4, 32, 46].

У дослідженні Федорової Ю. Ю. частота 27Glu алеля в контрольній групі склала 62,3 % і відповідала частоті в індивідів європеїдного походження (61,7–65,7 %). Розподіл алелів і генотипів Arg16Gly поліморфного варіанту гена  $\beta_2$ -АР у хворих на БА і здорових осіб не мала статистично значущих відмінностей ( $p > 0,05$ ) [9]. У дослідженні Reihnsaus E. частота генотипів у хворих на БА порівняно з контролем була такою: Arg16Gly – 53 % проти 59 %, Gln27Glu – 24 % проти 29 % ( $p > 0,05$ ). При цьому 23 % хворих на БА і 28 % здорових осіб були гомозиготами за обома поліморфізмами [42].

Мета-аналіз Matheson M. C. (2006) показав, що Arg16 гомозиготи мали підвищений ризик розвитку БА (ВШ 2,44; 95 % ДІ 1,12–5,31) і симптомів візінгу (ВШ 1,84; 95 % ДІ 1,02–3,35). Гомозиготи Gln27 мали підвищений ризик розвитку БА (ВШ 2,08; 95 % ДІ 1,05–4,13) і БГР (ВШ 1,92; 95 % ДІ 1,07–3,46), а Arg16/Gln27 гаплотип також був пов'язаний з ризиком БА (ВШ 1,63; 95 % ДІ 1,12–2,38) і з більш важкими симптомами у людей середнього і літнього віку [33].

Мета-аналіз Songlin Z. (2019) показав для Arg16Gly поліморфізму відсутність асоціації з ризиком БА у загальній популяції, проте значна протективна асоціація була виявлена у домінантній моделі у населення Індії (ВШ 0,72; 95 % ДІ 0,59–0,87), арабського (ВШ 1,75; 95 % ДІ 1,14–2,70) (також у гомозиготній (ВШ 1,88; 95 % ДІ 1,17–3,02) та латиноамери-

канського населення (ВШ 1,68; 95 % ДІ 1,10–2,55). Для Gln27Glu поліморфізму знайдено асоціацію рецесивної (ВШ 0,83; 95 % ДІ 0,70–0,98), гомозиготної (ВШ 0,84; 95 % ДІ 0,72–0,98) моделі в загальній популяції. При урахуванні віку значна асоціація була виявлена у дітей з рецесивною моделлю (ВШ 0,59; 95 % ДІ 0,39–0,88) та у гомозигот (ВШ 0,63; 95 % ДІ 0,43–0,92), але не у дорослих [50]. Мета-аналіз свідчить про те, що Gln27Glu поліморфізм гена  $\beta_2$ -АР має захисний характер щодо асоціації з БА у загальній популяції та педіатричній підгрупі. Відсутність зв'язку між Arg16Gly та Gln27Glu поліморфізмами та виникненням БА в дорослих осіб азійського, південно-американського та європейського походження показав і мета-аналіз Guo X. (2016) [14].

У жителів Південної Індії та у мексиканських метисів Arg16Gly і Gln27Glu поліморфізми гена  $\beta_2$ -АР не підвищували ризик БА, але гаплотип GG-CG був пов'язаний з трикратним зростанням ризику її розвитку ( $p = 0,02$ ) [32]. У японських сім'ях, ідентифікованих через хворих на atopічну БА дітей, не знайдено зв'язку між будь-якими алелями Arg16Gly та Gln27Glu поліморфізмів гена  $\beta_2$ -АР і БА ( $p > 0,1$ ) [34]. Подальші дослідження теж показують, що Arg16Gly та Gln27Glu поліморфізмів гена  $\beta_2$ -АР не пов'язані з високим ризиком розвитку БА в різних етнічних групах в загальній популяції [27]. Це підтверджує те, що дані поліморфізми гена  $\beta_2$ -АР істотно не сприяють виникненню БА, але, цілком можливо, що вони здатні впливати на активність захворювання, а також – на реакцію на лікування у хворих на БА.

Результати асоціативних досліджень Arg16Gly і Gln27Glu поліморфізмів носять суперечливий характер, оскільки низкою досліджень доведена значимість даних поліморфних локусів в патогенезі БА, бронхіальної гіперреактивності (БГР), порушенні функції зовнішнього дихання (ФЗД), у контролі захворювання та формуванні відповіді пацієнтів на терапію  $\beta_2$ -агоністами, а інші заперечують це [12, 19, 40]. Так, у дослідженні E. Reihnsaus (1993) параметри тяжкості БА та ефективності проведеного лікування не були пов'язані з наявністю Arg16Gly і Gln27Glu гена  $\beta_2$ -АР [42]. Хоча низка досліджень доводить асоціацію Arg16Gly і Gln27Glu поліморфізмів із такими фенотипами захворювання, як тяжка та нічна БА [4, 30, 34]. Доведено, що, ні алель Gly16, ні алель Glu27 не сприяють схильності до виникнення БГР та БА, проте встановлено сильний зв'язок алеля Gly16 із нічною (ВШ 2,20; 95 % ДІ 1,56–3,11) і з тяжкою БА (ВШ 1,42; 95 % ДІ 1,04–1,94). Gly16 гомозиготи мали вищий ризик нічної (ВШ 5,15; 95 % ДІ 2,44–10,84) і тяжкої БА (ВШ 2,84; 95 % ДІ 1,62–4,96) порівняно з Arg16 гомозиготами [4]. Асоціацію алеля 16Gly з нічною БА виявлено також у мексиканців, тайванців і європеїдів, які проживають у США, а із тяжкою БА — у європеїдів із Нової Зеландії [20, 42, 43]. У гаттеритів виявлена асоціація алеля 16Arg зі зниженими показниками ФЗД [44].

У дослідженні Fukui Y. (2006) зв'язку Arg16Gly та Gln27Glu поліморфізмів із клінічними проявами БА, показниками сироваткового IgE не знайдено, але хворі на БА (підлітки та дорослі) з алелем 16Gly мали підвищену чутливість дихальних шляхів до метахоліну, а гомозиготи за алелем Arg16 — нижчі показники об'єму форсованого дихання за 1-шу секунду (ОФВ<sub>1</sub>,  $p = 0,003$ ) і ФЖЄЛ ( $p = 0,02$ ) [11], що підтверджує вплив Arg16Gly поліморфізму на зниження функції легень. Відсутність асоціації поліморфного варіанту Arg16Gly із частотою важких загострень, показниками ОФВ<sub>1</sub>, ПШВ, обсягом лікування і кількістю ночей з пробудженнями доведено у європеїдів з США. Хоча у іншому дослідженні доведено, що у пацієнтів із легкою та середньої тяжкості БА, гомозиготних за Arg16, частіше виникають загострення під час регулярного використання  $\beta_2$ -агоністів [46].

У бразильців факторами ризику БА були Arg16Arg, Gln27Gln і Gln27Glu генотипи (ВШ 6,782; ДІ 95 % 3,07–16,03); ВШ 2,120; ДІ 95 % 1,22–3,71 і ВШ 8,096; ДІ 95 % 3,90–17,77), відповідно). Для генотипів Gly16Gly і Glu27Glu ВШ було 0,312 (ДІ 0,17–0,56) і 0,084 (ДІ 0,04–0,17). Поліморфізм Gln27Glu був пов'язаний з тяжкою БА, зокрема, Gln27Gln генотип був фактором ризику для тяжкої БА (ВШ 2,798; ДІ 95 % 1,099–6,674), а генотип Gln27Glu — захисним фактором для тяжкої (ВШ 0,182; ДІ 95 % 0,048–0,691) БА [7]. Отже, Arg16Gly і Gln27Glu поліморфізми гена  $\beta_2$ -АР у бразильців пов'язані з наявністю БА та тяжкістю її перебігу.

Асоціація алеля 27Glnз БА виявлена в тайванській популяції, з підвищеним вмістом IgE в сім'ях хворих на БА у британській вибірці, а поліморфних варіантів гена  $\beta_2$ -АР — з дитячою БА [3, 15]. Дослідження Gln27Glu поліморфного варіанту гена  $\beta_2$ -АР у росіян також встановило асоціацію алеля 46G із тяжкою атопічною БА, БГР, збільшенням частоти денних і нічних симптомів [1]. Виявлено значну асоціацію Gln27Glu поліморфізму з помірним зниженням ОФВ<sub>1</sub> (60–80 % від належного значення). Частота генотипів Gln27Gln і алеля 27Gln була вищою у хворих цієї групи порівняно з контролем (ВШ 2,25; 95 % ДІ 1,05–4,82 і ВШ 1,97; 95 % ДІ 1,11– 3,50) [9]. Glu27Glu генотип за Gln27Glu поліморфізмом гена  $\beta_2$ -АР частіше зустрічався у пацієнтів із терапієрезистентною БА (26,2 %) порівняно із терапієчутливою БА (9,6 %,  $p = 0,020$ ). Носійство Glu27Glu генотипу підвищувало ризик розвитку терапієрезистентної БА порівняно із терапієчутливою БА (ВШ 3,35; 95 % ДІ 1,16–9,66) порівняно із Gln27Gln + Gln27Glu). Носійство Glu27 алеля (Glu27Glu + Gln27Glu проти Gln27Gln) підвищувало ризик розвитку БА у 7,2 рази (ВШ 7,2; 95 % ДІ 1,19 – 43,48), що підтвердило позицію Glu27 алеля як маркера асоційованого із тяжким перебігом БА, із терапієрезистентною БА, ймовірно, зумовленою порушеною функцією  $\beta_2$ -АР. Поряд із цим, виявлена асоціація Glu27 із стероїдо-резистентністю: у міру збільшення внеску Glu27

алеля в ряду генотипів Gln27Gln–Gln27Glu–Glu27Glu збільшувалась тривалість внутрішньовенної терапії глюкокортикоїдами (ГК) ( $p = 0,006$ ) [2]. На відміну від попередніх висновків, дослідження, проведене у дітей хворих на БА в Колумбії, не виявило будь-яких відмінностей за тяжкістю захворювання, спірометричними параметрами, демографічними і клінічними змінними, вихідними показниками ФЗД, кількістю загострень і випадками госпіталізацій, толерантністю до фізичного навантаження, якістю життя протягом 6 місяців спостереження залежно від Arg16Gly і Gln27Glu генотипічних варіантів [41].

Тим часом є дослідження, в яких виявлена асоціація поліморфних варіантів гена  $\beta_2$ -АР зі зниженим ризиком розвитку БА. Так, у вибірці дітей із Шотландії було виявлено, що носії алеля 27Glu мають знижений ризик розвитку дитячої форми БА, а у тайській популяції – знижений ризик БА, вищі показники ОФВ<sub>1</sub> і меншу кількість госпіталізацій [29]. Асоціацію Glu27Glu генотипу зі зниженим ризиком розвитку БА у дітей і Gln27Glu генотипу зі зниженим ризиком розвитку БА у дорослих доведено і в дослідженні Thakkinstian A. (2005) [47].

Дослідження випадок-контроль у китайській популяції не показало ніяких істотних відмінностей в частоті генотипів й алелів для Arg19Cys, Arg16Gly і Gln27Glu поліморфізмів між хворими на БА та здоровими особами, а гаплотип Arg19/Arg16/Gln27 частіше відзначався у хворих на БА, ніж у контролі, та сприяв підвищенню схильності до БА (ВШ 2,24; 95 % ДІ 1,05 – 4,73,  $p = 0,04$ ) [10].

Arg16Gly поліморфізм гена  $\beta_2$ -АР був асоційований із ФЗД у дітей, а Glu алель — з тенденцією до нижчих значень ОФВ<sub>1</sub>, ФЖЄЛ і ПШВ [51]. Дослідження впливу Arg16Gly і Gln27Glu поліморфізмів гена  $\beta_2$ -АР на тяжкість БА у хворих на БА Сербії різних вікових груп (< 50 років,  $n = 105$  і > 50 років,  $n = 57$ ) показало, що гетерозиготи Arg16Gly молодшого віку мали вищі значення ОФВ<sub>1</sub> і астма-контроль тест (АСТ), ніж Gly16Gly ( $p = 0,05$  і  $p = 0,045$ ) і Arg16Arg ( $p = 0,042$  і  $p = 0,024$ ) гомозиготи обох вікових градацій. Крім того, молодші хворі на БА з Glu27Glu генотипом показали тенденцію до вищого значення ОФВ<sub>1</sub>, ніж із Gln27Gln ( $p = 0,068$ ), а із комбінованими генотипами Gly16Gly/Gln27Gln – нижчі показники ОФВ<sub>1</sub> і АСТ порівняно із Gly16Gly/Glu27Glu ( $p = 0,044$ ) і Arg16Gly/Gln27Gln ( $p = 0,007$ ). Arg16Gly і Gln27Glu поліморфізми не були пов'язані із ступенем тяжкості у літніх хворих на БА [39].

Відомо, що генетичні чинники мають важливе значення у виникненні БА та ожиріння. Кілька генетичних досліджень з вивчення коморбідності БА та ожиріння показали, що вони мають спільні генетичні фактори, які пов'язані з плейотропними ефектами генів  $\beta_2$ -АР, рецепторів ГК та вітаміну D, лептину, ФНП- $\alpha$  тощо. Фактично, специфічні регіони геному людини були визначені як такі, що пов'язані

з БА, і з ожирінням. Зокрема, поліморфізми гена  $\beta_2$ -АР, були в окремих дослідженнях пов'язані з наявністю БА і ожиріння [16, 36]. Тому поліморфні варіанти гена  $\beta_2$ -АР заслуговують на вивчення в контексті фенотипу БА-ожиріння, оскільки той же дефект, що приводить до погіршення реакції на лікування бронхорозширювальними препаратами, може нести відповідальність за неадекватний ліполіз і порушення процесів енергозбереження. Ген  $\beta_2$ -АР, як ліполітичного рецептора в жирових клітинах людини, пов'язаний з мобілізацією ліпідів, а генетична дисперсія в даному гені має важливе значення для функції катехоламінів в організмі людини, принаймні, щодо активності ліполізу адипоцитів. Гени, що беруть участь в регуляції функції катехоламінів, можуть мати особливе значення для розвитку ожиріння, так як катехоламіни через  $\beta_2$ - і  $\beta_3$ -АР регулюють накопичення жиру в організмі та відіграють центральну роль в регулюванні витрат енергії, стимулюють мобілізацію ліпідів через ліполіз у жирових клітинах. Дослідження Large V. (1997) показало, що Arg16Gly, Gln27Glu поліморфізми гена  $\beta_2$ -АР значною мірою пов'язані з ожирінням і ліполітичною функцією  $\beta_2$ -АР в жировій тканині [24].

Дослідження спільного генетичного походження БА та ожиріння [16] у 1001 монозиготних та 383 дизиготних одностатевих пар близнюків показало, що значна частина фенотипічної варіації БА та ожиріння була результатом генетичних ефектів і, що значна частина коваріації між ожирінням та БА була контрольована генетичними факторами. Це дослідження свідчить про генетичну плейотропію, та проте, що близько 8 % генетичного компонента ожиріння є спільним із таким БА. На думку Liu Z.Q. (2007), 40 % варіацій маси тіла може бути пов'язано з генетичними змінами у хворих на БА та ожиріння [31].

Поліморфні варіанти в межах гена  $\beta_2$ -АР, які потенційно пов'язані з ожирінням і БА, включають Arg16Gly і Glu27Gln. Оцінка зв'язку даних поліморфізмів із ожирінням і БА *in vivo* показала суперечливі результати, які залежали від досліджуваної популяції [6, 16]. Плейотропна природа гена  $\beta_2$ -АР робить його кандидатом для асоціації цих захворювань, оскільки встановлено його роль у розвитку обох захворювань окремо. Основний механізм, ймовірно, залежить від зміни функції легень і метаболічного ефекту, пов'язаного з  $\beta_2$ -АР, а також може бути асоційований з імунологічними функціями, пов'язаними з експресією  $\beta_2$ -АР на лейкоцитах. Проведені дослідження асоціації між поліморфізмом гена  $\beta_2$ -АР і фенотипом БА-ожиріння не змогли виявити зв'язку з генотипами за Arg16Gly та Gln27Glu поліморфізмами гена  $\beta_2$ -АР, що може бути пояснено неврахуванням в аналізі взаємодій генотипів і факторів зовнішнього середовища, серед яких найбільш важливими факторами є дієта, фізичні навантаження, вплив тютюнового диму і промислових поллютантів.

Мета-аналіз, проведений Jalba M.S. (2008), 41

дослідження та результатів генотипування більш ніж 20000 осіб з участі Gln27Glu або Arg16Gly поліморфізмів гена  $\beta_2$ -АР гена у виникненні ожиріння показав, що rs1042714 може бути суттєвим фактором ризику ожиріння у азіатів, жителів островів Тихого океану і американських індіанців, але не у європейців. Крім того, встановлено відсутність зв'язку Arg16Gly поліморфізму гена  $\beta_2$ -АР із ожирінням [22].

Проведений наступний мета-аналіз показав, що Gln27Glu поліморфізм гена  $\beta_2$ -АР був пов'язаний зі збільшенням ризику розвитку ожиріння у гетерозигот Gln/Glu проти Gln/Gln (ВШ 1,16; 95 % ДІ 1,04–1,30,  $p = 0,009$ ) і у носіїв (Gln/Glu + Glu/Glu) проти Gln/Gln (ВШ 1,2; 95 % ДІ 1,00–1,44,  $p = 0,04$ ). Не виявлено значущого зв'язку між Arg16Gly поліморфізмом гена і ризиком розвитку ожиріння у всіх генетичних моделях, а також – асоціації з ожирінням за статеву ознакою ні для Arg16Gly, ні для Gln27Glu [49]. Отже, Gln27Glu поліморфізм пов'язаний із вищим у 1,2 рази ризиком розвитку ожиріння за наявності поєднання генотипів Gln/Glu+Glu/Glu порівняно із Gln/Gln гомозиготами, проте сила зв'язку між досліджуваними поліморфними варіантами гена  $\beta_2$ -АР і ожирінням була відмінною в різних популяціях. Порівняно з результатами Jalba M. S. і ін. [22], мета-аналіз Zhang H. (2014) показав, що Gln27Glu поліморфізм гена  $\beta_2$ -АР пов'язаний із ожирінням [49]. Це може бути відображенням генетичної мінливості в 27-у кодоні та взаємодії генів і навколишнього середовища, так як механізм впливу Glu27 на виникнення ожиріння у даний час невідомий. Результати даного мета-аналізу підтверджують те, що схильність до ожиріння пов'язана більше з Gln27Glu поліморфізмом, ніж з Arg16Gly поліморфізмом гена  $\beta_2$ -АР.

Це відрізняється від попередніх результатів, отриманих Echwald S.M. і Oberkofler H. [35] і ін., які не встановили асоціації обох поліморфізмів гена  $\beta_2$ -АР із ризиком виникнення ожиріння. Gln27Glu і Arg16Gly поліморфізми гена  $\beta_2$ -АР не було основним фактором виникнення ожиріння у австрійських жінок. Таким чином, підвищений ризик розвитку ожиріння пов'язаний тільки із Gln27Glu поліморфізмом гена  $\beta_2$ -АР, а не Arg16Gly поліморфізмом. Хоча кілька досліджень повідомили, що збільшення індексу маси тіла (ІМТ) було пов'язане з алелем Arg16, у той час, як інші дослідження показали протилежні результати. Так, дослідження, що включало 4 193 японців, показало, що Arg16Gly поліморфізм гена  $\beta_2$ -АР має значну асоціацію з ожирінням у японських жінок [38]. Large V. et al. встановили, що у шведських жінок ожиріння пов'язане із rs1042714, але не із rs1042713. Gln27Glu поліморфізм був пов'язаний з відносним ризиком розвитку ожиріння, а гомозиготи за Glu27 мали середню жирову масу більшу на 20 кг порівняно з контролем [24]. Ці дані свідчать про те, що генетична мінливість у гені  $\beta_2$ -АР може мати велике значення для розвитку ожиріння, витрат енергії та

ліполітичної функції  $\beta_2$ -АР в жировій тканині, по крайній мірі, у жінок. Ehrenborg E. встановив, що особи із алелем Glu27 і/або алелем Gly16 мали вірогідно вищий ІМТ [8].

У дослідженні Gjesting і ін., у яке було включено 7 808 не пов'язаних між собою осіб білої раси, не виявлено переконливих доказів асоціації між Gln27Glu і Arg16Gly поліморфізмами гена  $\beta_2$ -АР та ожирінням, але Gly16 алель варіанту Arg16Gly і Glu алель Gln27Glu варіанту показали номінальний зв'язок із систолічним артеріальним тиском, цукровим діабетом II типу, Arg16Gly генотипу – із метаболічним синдромом ( $p = 0,003$ ) [13].

У роботі Park і ін. [37] було досліджено 329 підлітків для визначення зв'язку між Arg16Gly, Gln27Glu і Thr164Ile поліморфізмами гена  $\beta_2$ -АР і ожирінням та встановлено, що поліморфізми генів  $\beta_2$ -АР і  $\beta_3$ -АР пояснюють на 4,3 % і 10,1 % мінливість населення за індексом маси тіла. У дослідженні Lima J. J. і ін. [28] була встановлена позитивна асоціація із ожирінням і зниженням ліполітичної активності для Glu27 алеля. Попередні дослідження показали, що 40 % варіацій маси тіла може бути пов'язано з генетичними змінами. Gln27Glu в гені  $\beta_2$ -АР може змінити функції рецептора, і ці варіації  $\beta_2$ -АР мають певний зв'язок з ожирінням [31].

Дослідження Arg16Gly і Gln27Glu поліморфізмів у групах, розділених залежно від віку, статі та раси, показали досить суперечливі результати щодо ризику виникнення ожиріння, порушення толерантності до глюкози, резистентності до інсуліну, цукрового діабету II типу. Дослідження Prior і співавт. (2011) показало, що Arg16Gly-Gln27Glu гаплотип  $\beta_2$ -АР пов'язаний зі ступенем ожиріння, толерантністю до глюкози і чутливістю до інсуліну у жінок із ожирінням в постменопаузі. Аналіз Lee S. і співавт. [25] також показав, що носії Arg16 алеля, які курять і переїдають, набагато частіше страждають на ожиріння, ніж неносії, що доводить можливу взаємодію між середовищем та Arg16Gly поліморфізмом гена  $\beta_2$ -АР.

Дослідження асоціації Arg16Gly і Gln27Glu поліморфізмів гена  $\beta_2$ -АР з виникненням БА і надмірної маси тіла у дітей і підлітків показало, що алель Arg16 був знайдений частіше серед хворих на БА із нормальною масою тіла (НМТ) порівняно із здоровими із нормальною вагою ( $p = 0,02$ ), тенденцію до вищої частоти Gly16 поліморфізму у хворих на БА із надлишковою масою порівняно із хворими із НМТ ( $p = 0,06$ ), а алель Glu27 був частіше у групі хворих на БА з надлишковою вагою порівняно із контролем ( $p = 0,03$ ). Асоціація Arg16 алеля з виникненням БА і алеля Glu27 з надмірною масою тіла підлітків з БА свідчить про внесок гена  $\beta_2$ -АР до розвитку ожиріння та БА. Виявлено також вищу частоту Arg16Gly поліморфізму у дітей і підлітків, які страждають на БА, порівняно з контрольною групою [26].

Встановлено, що поліморфізми гена  $\beta_2$ -АР Gln27Glu і Arg16Gly мали зв'язок із ожирінням і метаболічними розладами, пов'язаними із ожирін-

ням у деяких популяціях. Оцінка такої асоціації Gln27Glu поліморфізму гена  $\beta_2$ -АР у Саудівського населення показала, що частота алеля Glu27 не відрізнялася серед осіб із різною масою тіла, хоча Glu27Glu гомозиготи були частіше в осіб із ожирінням, які мали вищу концентрацію тригліцеридів, лептину та інсуліну порівняно з Gln27Glu гетерозиготами і Gln27Gln гомозиготами [5]. У більш ранньому дослідженні Arg16Gly поліморфізм в осіб загальної популяції значно асоціював із ІМТ. Крім того, наявність Arg16 алеля була пов'язана зі збільшенням в 1,49 рази ризику розвитку ожиріння [38], що свідчить про наявність зв'язку між наявністю Arg16 та ІМТ.

З'ясування впливу Gln27Glu поліморфізму гена  $\beta_2$ -АР на розвиток ожиріння показало, що чоловіки і жінки з надмірною масою тіла і ожирінням не відрізняються за частотою генотипів і алелів Glu27, проте, особи, які є Glu27 гомозиготами, мають більший ІМТ, окружність талії і стегон, вищі рівні тригліцеридів, сироваткового лептину та інсуліну. Так не було ніякої різниці в частоті алелей серед осіб з надмірною масою тіла, ожирінням і контрольній групі з НМТ. Ці спостереження показують, що Glu27 генотип гена  $\beta_2$ -АР пов'язаний з деякими фенотипами ожиріння і більш високими рівнями тригліцеридів, інсуліну і лептину [24]. Особи, які є Glu27 гомозиготами, мають надлишок жиру в організмі і збільшення розміру жирових клітин порівняно з Gln гомозиготами серед європейського населення, а також страждають від абдомінального ожиріння і резистентності до інсуліну. Так, більша кількість вісцерального жиру спостерігалась у жінок гомозигот за Glu алелем порівняно з Gln/Gln гомозиготами [23]. Мутації гена  $\beta_2$ -АР пов'язані з підвищеною стійкістю до інсуліну, ожирінням і артеріальним тиском, що супроводжувалось більш високим рівнем в плазмі норадреналіну і лептину. Дослідження асоціації Gln27Glu поліморфізму гена  $\beta_2$ -АР з ожирінням, гіпертригліцеридемією і цукровим діабетом у японських пацієнтів [21] показало, що гетерозиготи Gln27Glu у два рази частіше зустрічаються серед пацієнтів, які страждають на ожиріння, і, що частота алеля Glu27 також була вищою у пацієнтів з цукровим діабетом II типу, ніж у суб'єктів без діабету. Інше японське дослідження показало, що Gln27Glu варіант  $\beta_2$ -АР був пов'язаний із ожирінням у чоловіків. Ukkoala і ін. виявили, що взаємодія генів  $\beta_2$ -АР сприяла фенотипічній мінливості абдомінального ожиріння і ліпідів плазми і ліпопротеїнів в сімейному дослідженні в Квебеку [48]. Хоча, ці та інші дослідження показують зв'язок між Gln27Glu, проте, існують значні дебати щодо цієї асоціації, тому, що було проведено кілька досліджень, які не змогли показати значимий зв'язок між даним поліморфізмом гена  $\beta_2$ -АР і ожирінням [18, 35]. Встановлено, що Gln27Glu і Arg16Gly поліморфізми гена  $\beta_2$ -АР не є основним чинником, що сприяє розвитку ожиріння, підвищенню артеріального тиску, сироваткових рівнів ліпідів, сечової кислоти та вільних жирних

кислот у японських чоловіків [18]. Встановлено, що Gln27Glu поліморфізм гена  $\beta_2$ -АР не був основним чинником, що сприяв патологічному ожирінню в австрійських жінок [35]. Отже, деякі дослідження показують гендерні особливості зв'язку між Gln27Glu і Arg16Gly поліморфізмами  $\beta_2$ -АР і ожирінням, а окремі заперечують. Хоча причини цієї невідповідності між дослідженнями не зрозумілі, вони можуть бути зумовлені різницею в ступені ожиріння серед суб'єктів дослідження або генетичними відмінностями між етнічними групами.

Таким чином, аналіз наукових даних щодо ролі Gln27Glu і Arg16Gly поліморфізмів гена  $\beta_2$ -АР у виникненні БА та ожиріння дозволив отримати неоднозначні асоціації та демонструє складний характер взаємодії між генами-кандидатами розвитку БА та ожиріння, що зумовлений статтю, віком та етніч-

ними особливостями. Незважаючи на велику кількість досліджень, що підтверджують роль Gln27Glu і Arg16Gly поліморфізмів гена  $\beta_2$ -АР у патогенетичних механізмах обох захворювань, є суперечливі результати, що у цілому не дає однозначної відповіді. Це диктує необхідність проведення нових комплексних досліджень даних поліморфізмів генів на великих виборках пацієнтів із урахуванням гендерних та етнічних особливостей, персональних чинників та зовнішніх факторів ризику, що разом можуть сприяти виникненню та прогресуванню даних захворювань, а також — впливати на ефективність їх лікування. Зважаючи на гетерогенність БА та ожиріння, це допоможе більш глибокому розумінню механізмів взаємозв'язку між даними захворюваннями і, відповідно, допоможе у розробці персоналізованих підходів до їх лікування.

## GLN27GLU AND ARG16GLY $\beta_2$ -ADRENERGIC RECEPTOR GENE POLYMORPHISM IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA AND OBESITY

V. V. Kachkovs'ka, A. V. Kovchun, A. A. Fadeeva, L. N. Prystupa  
Sumy State University, Sumy, Ukraine

**Abstract.** It is known that bronchial asthma (BA) associated with obesity forms separate phenotype, which is characterized with more severe course of the disease and a lower response to basic therapy. BA and obesity are recognized as a classic multifactorial diseases that occur in people with a certain genotype under the influence of environmental provoking factors. The study of candidate genes for asthma and obesity will help deepen our knowledge and understanding of the general genetic basis of these diseases. *The aim of the study.* A review of the literature containing the results of studies of Arg16Gly and Gln27Glu polymorphisms of the  $\beta_2$ -adrenoceptor ( $\beta_2$ -AR) gene, which are considered as common candidates for the occurrence of BA and obesity, which will understand and justify the direction of further research. *Materials and methods of research.* The publications containing the results of studies on the role of Arg16Gly and Gln27Glu polymorphisms of the  $\beta_2$ -AR gene in the occurrence of BA and obesity were analyzed. *Research results.* The data of the literature analysis on the research problem have contradictory, and sometimes discordant character. It is shown that the strength of the association between Arg16Gly and Gln27Glu polymorphisms and the presence of asthma and obesity is not always sufficient to explain this relationship. This emphasizes the presence of unresolved issues that require further research. *Conclusion.* The analysis of the search for common genetic markers on the example of Arg16Gly and Gln27Glu polymorphisms of the  $\beta_2$ -AR gene in patients with asthma and obesity indicates the need for further study of this problem to improve diagnostic, therapeutic and prophylactic measures.

**Key words:** bronchial asthma, obesity, Arg16Gly and Gln27Glu  $\beta_2$ -adrenoceptor gene polymorphisms.

V. V. Kachkovs'ka, MD, PhD,  
assistant of the internal medicine department with respiratory center,  
Sumy State University,  
2, Rymskogo-Korsakova str., Sumy, 40000,  
e-mail: vlady\_dytko@ukr.net  
Asthma and Allergy, 2021, 1, P. 40–48.

## GLN27GLU И ARG16GLY ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА $\beta_2$ -АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ И ОЖИРЕНИЕМ

В. В. Качковская, А. В. Ковчун, Г. А. Фадеева, Л. Н. Пристпуна

Сумской Государственный Университет, Сумы, Украина

**Резюме.** Бронхиальная астма (БА), ассоциированная с ожирением, представляет отдельный фенотип, для которого характерно более тяжелое течение заболевания и сниженный ответ на базисную терапию. БА и ожирение, признаны как классические мультифакториальные заболевания, возникающие у лиц с определенным генотипом под действием провоцирующих факторов внешней среды. Исследование генов-кандидатов БА и ожирения будет способствовать углублению наших знаний и пониманию общей генетической основы данных заболеваний. **Цель.** Обзор литературы, содержащий результаты исследований Arg16Gly и Gln27Glu полиморфизмов гена  $\beta_2$ -адренорецепторов ( $\beta_2$ -АР), которые рассматриваются, как общие кандидаты для возникновения БА и ожирения, позволит понять и обосновать направление дальнейших исследований. **Материалы и методы исследования.** Проанализированы публикации, содержащие результаты исследований роли Arg16Gly и Gln27Glu полиморфизмов гена  $\beta_2$ -АР в возникновении БА и ожирения. **Результаты исследования.** Данные анализа литературы по исследуемой проблеме носят противоречивый, а иногда и дискордантный характер. Представлено, что ассоциация между Arg16Gly и Gln27Glu полиморфизмами и наличием БА и ожирения не всегда достаточна, чтобы объяснить эту связь. Это подчеркивает наличие нерешенных вопросов, которые требуют дальнейших исследований. **Вывод.** Проведенный анализ поиска совместных генетических маркеров на примере Arg16Gly и Gln27Glu полиморфизмов гена  $\beta_2$ -АР у больных БА и ожирением указывает на необходимость дальнейшего изучения этой проблемы для совершенствования диагностических, лечебных и профилактических мероприятий.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, ожирение, Arg16Gly и Gln27Glu полиморфизмы гена  $\beta_2$ -адренорецепторов.

В. В. Качковская,

Кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренней медицины с центром респираторной медицины,

Сумский государственный университет,

ул. Римского-Корсакова, 2, Сумы, 40000;

e-mail: vlady\_dytko@ukr.net

Астма и Аллергия, 2021, №1, С. 40–48.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Васильковский НВ. Ассоциации полиморфизма гена  $\beta_2$ -адренорецептора с atopической бронхиальной астмой. Медицинская генетика. 2006;2:45–48.
2. Миронова ЖА, Савельева ОН. Роль полиморфных вариантов гена  $\beta_2$ -адренергического рецептора (ADRB2) в развитии и течении бронхиальной астмы. Мед Вестник Башкортостана. 2018;77:69–75.
3. Chiang CH, et al. The association between the IL-4, ADR $\beta$ 2 and ADAM 33 gene polymorphisms and asthma in the Taiwanese population. J Chin Med Assoc. 2012;75:635–643. <https://doi.org/10.1016/j.jcma.2012.08.012>.
4. Contopoulos-Ioannidis DG, et al. Meta-analysis of the association of beta2-adrenergic receptor polymorphisms with asthma phenotypes. J Allergy Clin Immunol. 2005;115(5):963–972. DOI: 10.1016/j.jaci.2004.12.1119.
5. Daghestani MH, et al. The Gln27Glu Polymorphism in b2-Adrenergic receptor gene is linked to hypertriglyceridemia, hyperinsulinemia and hyperleptinemia in Saudis. Lipids in Health and Disease. 2010;9:90. <https://doi.org/10.1155/2012/945608>.
6. Danielewicz H. What the Genetic Background of Individuals with Asthma and Obesity Can Reveal: Is  $\beta_2$ -Adrenergic Receptor Gene Polymorphism Important? Pediatr Allergy Immunol Pulmonol. 2014;27(3):104–110. DOI: 10.1089/ped.2014.0360.
7. dePaiva AC, et al. Asthma: Gln27Glu and Arg16Gly polymorphisms of the beta2-adrenergic receptor gene as risk factors. Allergy Asthma Clin Immunol. 2014;10(1):8. DOI:10.1186/1710-1492-10-8.
8. Ehrenborg E, et al. The Q/E27 polymorphism in the beta2-adrenoceptor gene is associated with increased body weight and dyslipoproteinaemia involving triglyceride-rich lipoproteins. J Intern Med. 2000;247:651–656. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2796.2000.00669.x>.
9. Fedorova Y, et al. Association analysis of B2-adrenergic receptor gene polymorphisms (Arg16Gly and Gln27Glu) with asthma in the Volga-Ural region of Russia. Eur Respir J. 2012;40:474.
10. Fu WP, et al. Relationship between polymorphisms in the 5' leader cistron, positions 16 and 27 of the adrenergic  $\beta_2$  receptor gene and asthma in a Han population from southwest China. Respirology. 2011;16(8):1221–1227. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2011.02028.x.

### REFERENCES

1. Vas'kovskiy NV. Assotsiatsii polimorfizma gena b2-adrenoretseptora s atopicheskoy bronkhial'noy astmoy (Associations of  $\beta_2$ -adrenergic receptor gene polymorphism with atopical bronchial asthma). Meditsinskaya genetika. 2006;2:45–48.
2. Mironova ZHA, Savel'yeva ON. Rol' polimorfnykh variantov gena V2-adrenergicheskogo retseptora (ADRB2) v razviti i techenii bronkhial'noy astmy (The role of polymorphic variants of the B2-adrenergic receptor (ADRB2) gene in the development and course of bronchial asthma). Med Vestnik Bashkortostana. 2018;77:69–75.
3. Chiang CH, et al. The association between the IL-4, ADR $\beta$ 2 and ADAM 33 gene polymorphisms and asthma in the Taiwanese population. J Chin Med Assoc. 2012;75:635–643. <https://doi.org/10.1016/j.jcma.2012.08.012>.
4. Contopoulos-Ioannidis DG, et al. Meta-analysis of the association of beta2-adrenergic receptor polymorphisms with asthma phenotypes. J Allergy Clin Immunol. 2005;115(5):963–972. DOI: 10.1016/j.jaci.2004.12.1119.
5. Daghestani MH, et al. The Gln27Glu Polymorphism in b2-Adrenergic receptor gene is linked to hypertriglyceridemia, hyperinsulinemia and hyperleptinemia in Saudis. Lipids in Health and Disease. 2010;9:90. <https://doi.org/10.1155/2012/945608>.
6. Danielewicz H. What the Genetic Background of Individuals with Asthma and Obesity Can Reveal: Is  $\beta_2$ -Adrenergic Receptor Gene Polymorphism Important? Pediatr Allergy Immunol Pulmonol. 2014;27(3):104–110. DOI: 10.1089/ped.2014.0360.
7. dePaiva AC, et al. Asthma: Gln27Glu and Arg16Gly polymorphisms of the beta2-adrenergic receptor gene as risk factors. Allergy Asthma Clin Immunol. 2014;10(1):8. DOI:10.1186/1710-1492-10-8.
8. Ehrenborg E, et al. The Q/E27 polymorphism in the beta2-adrenoceptor gene is associated with increased body weight and dyslipoproteinaemia involving triglyceride-rich lipoproteins. J Intern Med. 2000;247:651–656. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2796.2000.00669.x>.
9. Fedorova Y, et al. Association analysis of B $_2$ -adrenergic receptor gene polymorphisms (Arg16Gly and Gln27Glu) with asthma in the Volga-Ural region of Russia. Eur Respir J. 2012;40:474.

11. Fukui Y, et al. Association between nonspecific airway hyper-responsiveness and Arg16Gly beta2-adrenergic receptor gene polymorphism in asymptomatic healthy Japanese subjects. *Chest*. 2006;130:449–454. DOI:<https://doi.org/10.1378/chest.130.2.449>.
12. Fuso L, et al. Polymorphism of Beta2-adrenoceptor and regular use of formoterol in asthma: preliminary results. *ISRN Pulmonol*. 2013;1–6. DOI: 10.1155/2013/280843.
13. Gjesing AP, et al. Studies of the associations between functional  $\beta_2$ - adrenergic receptor variants and obesity, hypertension and type 2 diabetes in 7,808 white subjects. *Diabetologia*. 2007;3:563–568. DOI: 10.1007/s00125-006-0578-8.
14. Guo X, et al. An association and meta-analysis study of 4 SNPs from beta-2 adrenergic receptor (ADRB2) gene with risk of asthma in children. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2016;34:11–20. DOI: 10.12932/ap0597.34.1.2016.
15. Hall IP, et al. b2-adrenoceptor polymorphisms and asthma from childhood to middle age in the British 1958 birth cohort: a genetic association study. *Lancet*. 2006;368:771–779. DOI:10.1016/S0140-6736(06)69287-8.
16. Hallstrand TS, et al. Genetic pleiotropy between asthma and obesity in a community based sample of twins. *J. Allergy Clin Immunol*. 2005;116:1235–1241. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.09.016>.
17. Hawkins GA, et al. Sequence, haplotype, and association analysis of ADRbeta2 in a multiethnic asthma case-control study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;10:1101–1109. <https://doi.org/10.1164/rccm.200509-1405OC>.
18. Hayakawa T, et al. Gln27GluandArg16Gly polymorphisms of the beta2-adrenergic receptor gene are not associated with obesity in Japanese men. *Metabolism*. 2000;49:1215–1218.
19. Hizawa N. Beta-2 adrenergic receptor genetic polymorphisms and asthma. *J Clin Pharm* . 2009;34:631–643.
20. Holloway JW, et al. Association of beta2-adrenergic receptor polymorphisms with severe asthma. *Clin Exp Allergy*. 2000;8:1097–1103. DOI: 10.1046/j.1365-2222.2000.00929.x.
21. Ishiyama-Shigemoto S, et al. Association of polymorphisms in the beta2-adrenergic receptor gene with obesity, hypertriglyceridaemia, and diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1999;42:98–101.
22. Jalba MS, et al. Association of codon 16 and codon 27 beta 2-adrenergic receptor gene polymorphisms with obesity: a meta-analysis. *Obesity*. 2008;16:2096–2106. DOI:10.1038/oby.2008.327.
23. Kunnas T, et al. Gln27Glu variant of Beta 2-adrenoreceptor gene affects male type fat accumulation in women. *Lipids in Health and Disease*. 2009;43:1–4. DOI: 10.1186/1476-511X-8-43.
24. Large V, et al. Human beta-2 adrenoceptor gene polymorphisms are highly frequent in obesity and associate with altered adipocyte beta-2 adrenoceptor function. *J Clin Invest*. 1997;100:3005–3013. DOI: 10.1172/JCI119854.
25. Lee S, et al. Interactive effects of main genotype, caloric intakes, and smoking status on risk of obesity. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2011;20:563–571. DOI:10.6133/APJCN.2011.20.4.10.
26. Leite N, et al. Beta 2-adrenergic receptor gene association with overweight and asthma in children and adolescents and its relationship with physical fitness. *Rev Paul Pediatr*. 2015;33(4):381–386. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rpped.2015.01.012>.
27. Liang SQ, et al. Beta-2 adrenergic receptor (ADRB2) gene polymorphisms and the risk of asthma: a meta-analysis of case-control studies. *PLoS One*. 2014;11:8. DOI:10.1371/journal.pone.0104488.
28. Lima JJ, et al. Association analyses of adrenergic receptor polymorphisms with obesity and metabolic alterations. *Metabolism*. 2007;56:757–765. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.metabol.2007.01.007>.
29. Limsuwan T, et al. Possible protective effects of the Glu27 allele of beta2-adrenergic receptor polymorphism in Thai asthmatic patients. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2010;28:107–114.
30. Litonjuua AA, et al. Very important pharmacogene summary ADRB2. *Pharmacogenetic and Genomics*. 2010;1:64–69. DOI: 10.1097/FPC.0b013e328333dae6.
31. Liu ZQ, et al. Genetic polymorphism of human  $\beta$ -adrenergic receptor genes and their association with obesity. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2007; 32:359–367.
32. Martínez-Aguilar NE. SPINK5 and ADRB2 haplotypes are risk factors for asthma in Mexican pediatric patients. *Journal of Asthma*. 2015;52:3. doi: 10.3109/02770903.2014.966913.
33. Matheson MC, et al.  $\beta_2$ -adrenergic receptor polymorphisms are associated with asthma and COPD in adults. *Journal of Human Genetics*. 2006;51:94. DOI <https://doi.org/10.1007/s10038-006-0043-z>.
34. Migita O, et al. ADRB2 polymorphisms and asthma susceptibility: transmission disequilibrium test and meta-analysis. *Int Arch Allergy Immunol*. 2004;134:150–57. <https://doi.org/10.1159/000078648>.
35. Oberkofler H, et al. The Gln27Glu polymorphism in the beta2-adrenergic receptor gene is not associated with morbid obesity in Austrian women. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000;24:388–390.
36. Paiva AC, et al. Asthma: Gln27Glu and Arg16Gly polymorphisms of the beta2-adrenergic receptor gene as risk factors. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2014;10:8. DOI: 10.1186/1710-1492-10-8.
10. Fu WP, et al. Relationship between polymorphisms in the 5' leader cistron, positions 16 and 27 of the adrenergic  $\beta_2$  receptor gene and asthma in a Han population from southwest China. *Respirology*. 2011;16(8):1221–1227. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2011.02028.x.
11. Fukui Y, et al. Association between nonspecific airway hyper-responsiveness and Arg16Gly beta2-adrenergic receptor gene polymorphism in asymptomatic healthy Japanese subjects. *Chest*. 2006;130:449–454. DOI:<https://doi.org/10.1378/chest.130.2.449>.
12. Fuso L, et al. Polymorphism of Beta2-adrenoceptor and regular use of formoterol in asthma: preliminary results. *ISRN Pulmonol*. 2013;1–6. DOI: 10.1155/2013/280843.
13. Gjesing AP, et al. Studies of the associations between functional  $\beta_2$ - adrenergic receptor variants and obesity, hypertension and type 2 diabetes in 7,808 white subjects. *Diabetologia*. 2007;3:563–568. DOI: 10.1007/s00125-006-0578-8.
14. Guo X, et al. An association and meta-analysis study of 4 SNPs from beta-2 adrenergic receptor (ADRB2) gene with risk of asthma in children. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2016;34:11–20. DOI: 10.12932/ap0597.34.1.2016.
15. Hall IP, et al. b2-adrenoceptor polymorphisms and asthma from childhood to middle age in the British 1958 birth cohort: a genetic association study. *Lancet*. 2006;368:771–779. DOI:10.1016/S0140-6736(06)69287-8.
16. Hallstrand TS, et al. Genetic pleiotropy between asthma and obesity in a community based sample of twins. *J. Allergy Clin Immunol*. 2005;116:1235–1241. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.09.016>.
17. Hawkins GA, et al. Sequence, haplotype, and association analysis of ADRbeta2 in a multiethnic asthma case-control study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;10:1101–1109. <https://doi.org/10.1164/rccm.200509-1405OC>.
18. Hayakawa T, et al. Gln27GluandArg16Gly polymorphisms of the beta2-adrenergic receptor gene are not associated with obesity in Japanese men. *Metabolism*. 2000;49:1215–1218.
19. Hizawa N. Beta-2 adrenergic receptor genetic polymorphisms and asthma. *J Clin Pharm* . 2009;34:631–643.
20. Holloway JW, et al. Association of beta2-adrenergic receptor polymorphisms with severe asthma. *Clin Exp Allergy*. 2000;8:1097–1103. DOI: 10.1046/j. 1365-2222.2000.00929.x.
21. Ishiyama-Shigemoto S, et al. Association of polymorphisms in the beta2-adrenergic receptor gene with obesity, hypertriglyceridaemia, and diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1999;42:98–101.
22. Jalba MS, et al. Association of codon 16 and codon 27 beta 2-adrenergic receptor gene polymorphisms with obesity: a meta-analysis. *Obesity*. 2008;16:2096–2106. DOI:10.1038/oby.2008.327.
23. Kunnas T, et al. Gln27Glu variant of Beta 2-adrenoreceptor gene affects male type fat accumulation in women. *Lipids in Health and Disease*. 2009;43:1–4. DOI: 10.1186/1476-511X-8-43.
24. Large V, et al. Human beta-2 adrenoceptor gene polymorphisms are highly frequent in obesity and associate with altered adipocyte beta-2 adrenoceptor function. *J Clin Invest*. 1997;100:3005–3013. DOI: 10.1172/JCI119854.
25. Lee S, et al. Interactive effects of main genotype, caloric intakes, and smoking status on risk of obesity. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2011;20:563–571. DOI:10.6133/APJCN.2011.20.4.10.
26. Leite N, et al. Beta 2-adrenergic receptor gene association with overweight and asthma in children and adolescents and its relationship with physical fitness. *Rev Paul Pediatr*. 2015;33(4):381–386. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rpped.2015.01.012>.
27. Liang SQ, et al. Beta-2 adrenergic receptor (ADRB2) gene polymorphisms and the risk of asthma: a meta-analysis of case-control studies. *PLoS One*. 2014;11:8. DOI:10.1371/journal.pone.0104488.
28. Lima JJ, et al. Association analyses of adrenergic receptor polymorphisms with obesity and metabolic alterations. *Metabolism*. 2007;56:757–765. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.metabol.2007.01.007>.
29. Limsuwan T, et al. Possible protective effects of the Glu27 allele of beta2-adrenergic receptor polymorphism in Thai asthmatic patients. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2010;28:107–114.
30. Litonjuua AA, et al. Very important pharmacogene summary ADRB2. *Pharmacogenetic and Genomics*. 2010;1:64–69. DOI: 10.1097/FPC.0b013e328333dae6.
31. Liu ZQ, et al. Genetic polymorphism of human  $\beta$ -adrenergic receptor genes and their association with obesity. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2007;32:359–367.
32. Martínez-Aguilar NE. SPINK5 and ADRB2 haplotypes are risk factors for asthma in Mexican pediatric patients. *Journal of Asthma*. 2015;52:3. doi: 10.3109/02770903.2014.966913.
33. Matheson MC, et al.  $\beta_2$ -adrenergic receptor polymorphisms are associated with asthma and COPD in adults. *Journal of Human Genetics*. 2006;51:94. DOI <https://doi.org/10.1007/s10038-006-0043-z>.
34. Migita O, et al. ADRB2 polymorphisms and asthma susceptibility: transmission disequilibrium test and meta-analysis. *Int Arch Allergy Immunol*. 2004;134:150–57. <https://doi.org/10.1159/000078648>.



37. Park HS, et al. Single nucleotide variants in the beta2-adrenergic and beta3-adrenergic receptor genes explained 18.3% of adolescent obesity variation. *J Hum Genet.* 2005;50:365–369. DOI: 10.1038/oby.2010.322.
38. Pereira TV, et al. ADRB2 and LEPR gene polymorphisms: synergistic effects on the risk of obesity in Japanese. *Obesity.* 2011;19:1523–1527. DOI: 10.1038/oby.2010.322.
39. Petrovic-Stanojevic N, et al. Age-dependent influence of ADRB2 gene polymorphisms on asthma severity in Serbian population. *Eur Respir J.* 2014;44:58. Corpus ID: 56555742.
40. Portelly M, Sayers I. Genetic basis for personalized medicine in asthma. *Expert Rev Respir Med.* 2012;2:223–236. <https://doi.org/10.1586/ers.12.9>.
41. Randhawa I, et al. No Correlation between Beta2-Adrenergic Receptor Polymorphisms and the Severity and Clinical Control of Geriatric Asthma and COPD. *J Allergy Ther.* 2014;5:196. DOI:10.4172/2155-6121.1000196.
42. Reihnsaus E, et al. Mutations in the gene encoding for the b2 adrenergic receptor in normal and asthmatic subjects. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology.* 1993;8:334–339. <https://doi.org/10.1165/ajrcmb/8.3.334>.
43. Santillan AA, et al. Association between b2-adrenoceptor polymorphisms and asthma diagnosis among Mexican adults. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2003;112:1095–1100. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2003.09.029>.
44. Summerhill E, et al. Beta (2) -adrenergic receptor Arg16 /Arg16 genotype is associated with reduced lung function, but not with asthma, in the Hutterites. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2000;162:599–602. DOI: 10.1378/chest.07-0713.
45. Sutherland E, et al. Cluster Analysis of Obesity and Asthma Phenotypes. *PLoS One.* 2012;7:5. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0036631>.
46. Taylor DR, et al. Asthma exacerbations during long term beta agonist use: influence of beta (2) adrenoceptor polymorphism. *Thorax.* 2000;55:762–767. <http://dx.doi.org/10.1136/thorax.55.9.762>.
47. Thakkinian A, et al. Systematic review and meta-analysis of the association between [beta]2-adrenoceptor polymorphisms and asthma: aHuGE review. *Am J Epidemiol.* 2005;162:201–211. <https://doi.org/10.1093/aje/kwi184>.
48. Ukkola O, et al. Interactions among the alpha2-, beta2-, and beta3-adrenergic receptor genes and obesity-related phenotypes in the Quebec Family Study. *Metabolism.* 2000;49:1063–1070. DOI: 10.1053/meta.2000.7708.
49. Zhang H, et al. Association of Gln27Glu and Arg16Gly Polymorphisms in Beta2-Adrenergic Receptor Gene with Obesity Susceptibility: A Meta-Analysis. *PLoS ONE.* 2014;9:6. DOI: 10.1371/journal.pone.0100489.
50. Zhao S, et al. 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;19:202. <https://doi.org/10.1186/s12890-019-0962-z>.
35. Oberkofler H, et al. The Gln27Glu polymorphism in the beta2-adrenergic receptor gene is not associated with morbid obesity in Austrian women. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000;24:388–390.
36. Paiva AC, et al. Asthma: Gln27Glu and Arg16Gly polymorphisms of the beta2-adrenergic receptor gene as risk factors. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2014;10:8. DOI: 10.1186/1710-1492-10-8.
37. Park HS, et al. Single nucleotide variants in the beta2-adrenergic and beta3-adrenergic receptor genes explained 18.3% of adolescent obesity variation. *J Hum Genet.* 2005;50:365–369. DOI: 10.1038/oby.2010.322.
38. Pereira TV, et al. ADRB2 and LEPR gene polymorphisms: synergistic effects on the risk of obesity in Japanese. *Obesity.* 2011;19:1523–1527. DOI: 10.1038/oby.2010.322.
39. Petrovic-Stanojevic N, et al. Age-dependent influence of ADRB2 gene polymorphisms on asthma severity in Serbian population. *Eur Respir J.* 2014;44:58. Corpus ID: 56555742.
40. Portelly M, Sayers I. Genetic basis for personalized medicine in asthma. *Expert Rev Respir Med.* 2012;2:223–236. <https://doi.org/10.1586/ers.12.9>.
41. Randhawa I, et al. No Correlation between Beta2-Adrenergic Receptor Polymorphisms and the Severity and Clinical Control of Geriatric Asthma and COPD. *J Allergy Ther.* 2014;5:196. DOI:10.4172/2155-6121.1000196.
42. Reihnsaus E, et al. Mutations in the gene encoding for the b2 adrenergic receptor in normal and asthmatic subjects. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology.* 1993;8:334–339. <https://doi.org/10.1165/ajrcmb/8.3.334>.
43. Santillan AA, et al. Association between b2-adrenoceptor polymorphisms and asthma diagnosis among Mexican adults. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2003;112:1095–1100. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2003.09.029>.
44. Summerhill E, et al. Beta (2) -adrenergic receptor Arg16 /Arg16 genotype is associated with reduced lung function, but not with asthma, in the Hutterites. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2000;162:599–602. DOI: 10.1378/chest.07-0713.
45. Sutherland E, et al. Cluster Analysis of Obesity and Asthma Phenotypes. *PLoS One.* 2012;7:5. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0036631>.
46. Taylor DR, et al. Asthma exacerbations during long term beta agonist use: influence of beta (2) adrenoceptor polymorphism. *Thorax.* 2000;55:762–767. <http://dx.doi.org/10.1136/thorax.55.9.762>.
47. Thakkinian A, et al. Systematic review and meta-analysis of the association between [beta]2-adrenoceptor polymorphisms and asthma: aHuGE review. *Am J Epidemiol.* 2005;162:201–211. <https://doi.org/10.1093/aje/kwi184>.
48. Ukkola O, et al. Interactions among the alpha2-, beta2-, and beta3-adrenergic receptor genes and obesity-related phenotypes in the Quebec Family Study. *Metabolism.* 2000;49:1063–1070. DOI: 10.1053/meta.2000.7708.
49. Zhang H, et al. Association of Gln27Glu and Arg16Gly Polymorphisms in Beta2-Adrenergic Receptor Gene with Obesity Susceptibility: A Meta-Analysis. *PLoS ONE.* 2014;9:6. DOI: 10.1371/journal.pone.0100489.
50. Zhao S, et al. 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;19:202. <https://doi.org/10.1186/s12890-019-0962-z>.

Надійшла до редакції: 09.12.2020 р.

Прийнято до друку: 05.01.2021 р.

**В. В. Качковська**

ORCID iD

<https://orcid.org/0000-0002-9563-5425>

**А. В. Ковчун**

ORCID iD

<https://orcid.org/0000-0002-5856-8323>

**А. А. Фадєєва**

ORCID iD

<https://orcid.org/0000-0003-3056-5793>

**Л. Н. Приступа**

ORCID iD

<https://orcid.org/0000-0002-6454-9831>