

ДОСЛІДЖЕННЯ ЗВ'ЯЗКУ ФЕНОТИПУ БРОНХІАЛЬНА АСТМА-ОЖИРІННЯ З ER22/23ЕК І Tth111І ПОЛІМОРФІЗМАМИ ГЕНА ГЛЮКОКОРТИКОЇДНОГО РЕЦЕПТОРА

В. В. Качковська^{A,B,C,D}, Л. Н. Приступа^{*C,E}, В. Ф. Орловський^{E,F}

Сумський державний університет, Суми, Україна

A — концепція та дизайн дослідження; B — збір даних; C — аналіз та інтерпретація даних; D — написання статті; E — редагування статті; F — остаточне затвердження статті

Резюме. Метою роботи було вивчення зв'язку між ER22/23ЕК і Tth111І поліморфізмами гена глюкокортикоїдного рецептора (ГР) із індексом маси тіла (ІМТ) хворих на бронхіальну астму (БА) з урахуванням віку дебюту захворювання.

Матеріали та методи. Обстежено 553 хворих на БА та 95 практично здорових осіб, які попередньо підписали інформовану згоду на участь у дослідженні. Пацієнтів розподілено на дві клінічні групи залежно від віку дебюту БА. До I групи увійшло 282 хворих із пізнім дебютом астми (фенотип пізньої астми), до II групи — 271 хворих із раннім (фенотип ранньої астми). Діагноз БА, тяжкість перебігу встановлювали згідно із рекомендаціями GINA-2016 та її наступних версій. Діагностику ожиріння проводили згідно з Наказом МОЗ України від 05.08.2009 № 574 та Європейської Асоціації з вивчення ожиріння (EASO, 2016). Дослідження було схвалено Комісією з питань біоетики медичного інституту Сумського державного університету. Визначення ER22/23ЕК (rs 6189/6190) і Tth111І (rs10052957) поліморфізмів гена ГР проводили за допомогою полімеразно-ланцюгової реакції з наступним аналізом рестрикційних фрагментів. Статистичний аналіз отриманих результатів проводили за допомогою SPSS-17 програми.

Результати. Аналіз антропометричних показників показав, що серед обстежених хворих на БА було 152 (27,5 %) пацієнти із нормальною масою тіла (НМТ), 206 (37,3 %) — із збитковою масою тіла (ЗМТ) та 195 (35,2 %) — із ожирінням. У всіх випадках верифіковано висцеральний тип ожиріння. Встановлено, що за наявності ЗМТ та ожиріння у хворих на БА вища частота GG генотипу за ER22/23ЕК поліморфізмом гена ГР порівняно із хворими із НМТ. Гетерозиготи зустрічались частіше у 5,6 рази та 3,5 рази у хворих із НМТ порівняно із хворими із ЗМТ та ожирінням. Аналіз співвідношення алелів G і A залежно від ІМТ демонструє вищу частоту алеля G у хворих із ожирінням порівняно із хворими із НМТ та ЗМТ. Розподіл алелів та генотипів за Tth111І поліморфізмом в обстежених хворих на БА залежно від ІМТ демонструють удвічі вищу частоту гомозигот за основним алелем CC у хворих із ЗМТ та ожирінням порівняно із хворими із НМТ. Носії гомозигот за мінорним алелем виявлені у 4,7 та 2,1 рази частіше у хворих із НМТ порівняно із хворими із ЗМТ та ожирінням. Встановлено вірогідну відмінність у розподілі алелів та генотипів за Tth111І поліморфізмом гена ГР у хворих на ранню та пізню БА ($p = 0,001$). Носії гомозигот за основним алелем CC виявлялись частіше у хворих на ранню і пізню БА за наявності ЗМТ та ожиріння.

Висновки. Доведено вищу частоту GG генотипу за ER22/23ЕК поліморфізмом гена ГР та гомозигот за основним алелем CC за Tth111І поліморфізмом гена ГР у хворих на БА із ЗМТ та ожирінням порівняно із хворими із НМТ. Встановлено протективну роль ER22/23ЕК поліморфізму гена ГР щодо виникнення ожиріння в рамках домінантної, наддомінантної та адитивної моделей успадкування та Tth111І поліморфізму гена ГР — у наддомінантній моделі. Встановлено вищу частоту носіїв гомозигот за основним алелем CC у хворих на ранню і пізню БА за наявності ЗМТ та ожиріння порівняно із хворими із НМТ, протективну роль Tth111І поліморфізму гена ГР щодо ризику розвитку ожиріння у хворих на пізню БА в наддомінантній та рецесивній моделях успадкування.

Ключові слова: бронхіальна астма, ожиріння, дебют, перебіг, ER22/23ЕК і Tth111І поліморфізми гена глюкокортикоїдного рецептора.

Вступ. Відомо, що поширеність бронхіальної астми (БА) і ожиріння стрімко зростає, що привертає особливу увагу фахівців до фенотипу БА, пов'язаної з ожирінням. Чисельними великомасштабними епідеміологічними дослідженнями підтверджено те, що ожиріння не тільки збільшує ризик БА, але і є фактором ризику персистування та тяжкості симптомів БА [2]. Наявність клінічних особливостей БА, асоційованої із ожирінням, послужила підставою для виділення окремого фенотипу БА-ожиріння [5]. З часом, зважаючи на клінічну гетерогенність пацієнтів із фенотипом БА-ожиріння, виділено

окремо неалергічну БА з пізнім початком, а також алергічну БА з раннім початком [2, 3, 6].

Відомо, що генетичні чинники мають важливе значення у виникненні БА та ожиріння. Окрім того, зважаючи на полігенність БА, вік дебюту захворювання має важливе значення для своєчасної діагностики, лікування та прогнозування перебігу [1, 8, 15, 17]. Відомі на тепер відмінності в етіології, патогенезі та клінічних проявах астми залежно від віку дебюту передбачають участь різних генетичних факторів при ранній та пізній БА. Проведені поодинокі дослідження генетичних факторів у хворих на БА із різним віком дебюту, які встановили специфічні варіанти генетичних факторів ризику для ранньої та пізньої БА [3], що частково пояснює відмін-

ності у їх патогенезі, клінічних проявах та відповіді на лікування [1, 6, 8].

Дослідження ER22/23ЕК і Tth111I поліморфізмів гена глюкокортикоїдного рецептора (ГР) зумовлено тим, що локалізація гена в хромосомній ділянці 5q31-q32 5-ї хромосоми, передбачає їх участь у патогенезі фенотипу БА-ожиріння. Серед відомих понад 2500 однонуклеотидних замін у гені ГР в популяції європейців з частотою вищою 1 % зустрічаються лише rs 6189/6190, rs6195, rs41423247 і rs10052957 [18]. Зважаючи на високу поліморфність гена ГР, поширеність алелів та генотипів статистично відрізняється серед різних етнічних груп. Доведена участь окремих його поліморфних варіантів у виникненні БА [10, 14, 16], ожиріння, метаболічного синдрому [9, 12, 13]. За результатами мета-аналізу Fu G, et al. (2018), в який було включено 4 дослідження з вивчення ER22/23ЕК поліморфізму та 2 дослідження з Tth111I поліморфізму гена ГР, не встановлено зв'язку даних поліморфних варіантів з БА [4]. Проте окремі дослідження демонструють зв'язок даних поліморфізмів із розвитком БА, тяжкістю перебігу та рівнем контролю захворювання [16].

Результати генетичних досліджень з вивчення коморбідності даних захворювань доводять наявність спільних генетичних факторів, які пов'язані з плейотропними ефектами генів β_2 -адренорецептора, рецепторів глюкокортикоїдів і лептину і ін. Встановлено специфічні регіони геному людини, які пов'язані і з БА, і з ожирінням. Тому однонуклеотидні поліморфізми гена ГР заслуговують на вивчення в контексті фенотипу БА-ожиріння. Дослідження Hallstrand TS, et al. (2005) спільного генетичного походження БА та ожиріння [7] показало, що значна частина фенотипічної варіації БА та ожиріння була результатом генетичних ефектів, оскільки близько 8 % генетичного компонента ожиріння є спільним із таким БА та стверджує генетичну плейотропію. На думку Liu B, et al. (2019) 40 % варіацій маси тіла може бути пов'язано з генетичними змінами у хворих на БА та ожиріння [11]. Окремі дослідження з оцінки зв'язку поліморфних варіантів генів із ожирінням і БА *in vivo* показали суперечливі результати, які залежали від досліджуваної популяції. Через відсутність узгоджених даних щодо асоціації ER22/23ЕК і Tth111I поліморфізмів гена ГР із ризиком виникнення астми та ожиріння, ми прагнули дослідити зв'язок даних однонуклеотидних поліморфізмів (ОНП) з ризиком виникнення ожиріння при різних фенотипах захворювання залежно від віку дебюту.

Метою дослідження було вивчення зв'язку між ER22/23ЕК і Tth111I поліморфізмами гена ГР із індексом маси тіла (ІМТ) хворих на БА з урахуванням віку дебюту захворювання.

Матеріал та методи дослідження. Обстежено 553 хворих на БА, які попередньо підписали інформовану згоду на участь у дослідженні. Контрольну групу склали 95 практично здорових осіб. Серед обстежених хворих на

БА було 360 жінок (65,1 %) та 193 чоловіків (34,9 %), а у групі контролю — 45 чоловіків (47,4 %) та 50 жінок (52,6 %). Пацієнтів розподілено на дві клінічні групи залежно від віку дебюту БА. До I групи увійшло 282 хворих із пізнім дебютом астми (фенотип пізньої астми), до II групи — 271 хворих із раннім початком (фенотип ранньої астми). За статтю, віком, ступенем тяжкості та рівнем контролю клінічні групи вірогідно не відрізнялись ($p > 0,05$). Діагноз БА, тяжкість перебігу встановлювали згідно із рекомендаціями GINA-2016 та її наступних версій [5]. Діагностику ожиріння проводили згідно з Наказом МОЗ України від 05.08.2009 № 574 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги пацієнтам з ендокринними захворюваннями» та рекомендаціями ВООЗ (1999), Європейської Асоціації з вивчення ожиріння (EASO, 2016). Величину ІМТ від 18 кг/м² до 24,9 кг/м² розцінювали як нормальну масу тіла (НМТ), від 25 кг/м² до 29,9 кг/м² — як зайву (ЗМТ), ІМТ вищий 30 кг/м² — як ожиріння. Антропометричні дослідження включали визначення коефіцієнту централізації жиру (КЦЖ). Відношення окружність талії (ОТ) / окружність стегон (ОС) більше 0,85 у жінок і більше 0,9 у чоловіків, ОТ більший 94 см у чоловіків і більший 80 см у жінок трактували як вісцеральний тип ожиріння.

Дослідження було схвалено Комісією з питань біоетики медичного інституту Сумського державного університету. Визначення ER22/23ЕК (rs 6189/6190) і Tth111I (rs10052957) поліморфізмів гена ГР проводили за допомогою полімеразно-ланцюгової реакції з наступним аналізом рестрикційних фрагментів. Для визначення ризику розвитку ожиріння розраховували відношення шансів (OR) та 95 % довірчий інтервал (СІ) у рамках доміантної, рецесивної, наддоміантної та адитивної моделей успадкування з подальшим аналізом релевантності за допомогою інформаційного індексу Акайке (ІКА). Статистичний аналіз отриманих результатів проводили за допомогою SPSS-17 програми.

Результати дослідження. Аналіз антропометричних показників показав, що серед обстежених хворих на БА було 152 (27,5 %) пацієнти із НМТ, 206 (37,3 %) — із ЗМТ та 195 (35,2 %) — із ожирінням. У всіх випадках верифіковано вісцеральний тип ожиріння. Зважаючи на те, що ER22/23ЕК і Tth111I поліморфізми гена ГР потенційно пов'язані не лише із БА, а й із масою тіла та її структурою [19], ми дослідили розподіл алелів та генотипів у хворих на БА залежно від ІМТ (таблиця 1), а також зв'язок із ризиком розвитку ожиріння (таблиця 2).

Встановлено, що за наявності ЗМТ та ожиріння у хворих на БА вища частота GG генотипу за ER22/23ЕК поліморфізмом гена ГР порівняно із хворими із НМТ. Гетерозиготи зустрічались частіше у 5,6 рази та 3,5 рази у хворих із НМТ порівняно із хворими із ЗМТ та ожирінням. Аналіз співвідношення алелів G і A залежно від ІМТ демонструє вищу частоту алеля G у хворих із ожирінням порівняно із хворими із НМТ та ЗМТ.

Таблиця 1. ER22/23ЕК та Tth111I поліморфізми гена глюкокортикоїдного рецептора у хворих на бронхіальну астму залежно від індексу маси тіла

| Показник | Індекс маси тіла | | | | | |
|-----------------------------|------------------------------|------|--------------------------|------|-------------------|------|
| | Нормальна маса тіла, n = 152 | | Зайва маса тіла, n = 206 | | Ожиріння, n = 195 | |
| rs 6189/6190 | | | | | | |
| Генотипи | n | % | n | % | n | % |
| GG | 117 | 77,0 | 198 | 96,1 | 181 | 92,8 |
| AG | 33 | 21,7 | 8 | 3,9 | 12 | 6,2 |
| AA | 2 | 1,3 | 0 | 0 | 2 | 1,0 |
| $\chi^2 = 39,08; p = 0,001$ | | | | | | |
| Алелі | % | | % | | % | |
| G | 87,8 | | 98,0 | | 95,9 | |
| A | 12,2 | | 2,0 | | 4,1 | |
| rs10052957 | | | | | | |
| Генотипи | n | % | n | % | n | % |
| CC | 35 | 23,0 | 99 | 48,1 | 94 | 48,2 |
| CT | 72 | 47,4 | 94 | 45,6 | 74 | 37,9 |
| TT | 45 | 29,6 | 13 | 6,3 | 27 | 13,8 |
| $\chi^2 = 50,3; p = 0,001$ | | | | | | |
| Алель С | 46,7 | | 70,9 | | 67,2 | |
| Алель Т | 53,3 | | 29,1 | | 32,8 | |

Розподіл алелів та генотипів за Tth111I поліморфізмом в обстежених хворих на БА залежно від ІМТ також вірогідно відрізнявся ($p = 0,001$). Отримані результати демонструють удвічі вищу частоту гомозигот за основним алелем CC у хворих із ЗМТ та ожирінням порівняно із хворими із НМТ. Носії гомозигот за мінорним алелем виявлені у 4,7 рази та 2,1 рази частіше у хворих із НМТ порівняно із хворими із ЗМТ та ожирінням.

Отримані результати щодо наявності вірогідної відмінності у розподілі генотипів за ER22/23ЕК і Tth111I поліморфізмами гена GR залежно від ІМТ стали підґрунтям для визначення ризику розвитку ожиріння залежно від даних генетичних маркерів (таблиця 2).

Розрахунок відносного ризику розвитку ожиріння залежно від ER22/23ЕК поліморфізму гена GR показав статистично значущу протективну роль ER22/23ЕК поліморфізму гена GR щодо виникнення ожиріння в рамках домінантної ($p = 0,001$), наддомінантної ($p = 0,001$) та адитивної ($p = 0,01$) моделей успадкування. Проаналізувавши усі моделі успадкування Tth111I поліморфізму гена GR, встановлено зниження ризику розвитку ожиріння у над домінантній моделі.

Таблиця 2. Зв'язок ER22/23ЕК та Tth111I поліморфізмів гена глюкокортикоїдного рецептора з ожирінням

| Модель | $P_{\text{спост}}^1$ | $OR_{\text{спост}}^2$ (95% CI) | ІКА ³ |
|---------------|----------------------|--------------------------------|------------------|
| rs 6189/6190 | | | |
| Домінантна | 0,01 | 0,38 (0,18 – 0,82) | 15,55 |
| Рецесивна | 0,47 | 0,48 (0,06 – 4,07) | 21,08 |
| Наддомінантна | 0,02 | 0,38 (0,17 – 0,86) | 16,19 |
| Адитивна | 0,02 | 0,47 (0,24 – 0,89) | 16,31 |
| rs10052957 | | | |
| Домінантна | 0,25 | 0,8 (0,5 – 1,2) | 23,9 |
| Рецесивна | 0,06 | 2,4 (1,0 – 6,6) | 21,29 |
| Наддомінантна | 0,02 | 0,6 (0,3 – 0,9) | 19,63 |
| Адитивна | 0,96 | 1,0 (0,7 – 1,5) | 25,22 |

Примітки: $P_{\text{спост}}$ — спостережуване значення P (без поправки на коваріації); $OR_{\text{спост}}$ — спостережуване відношення шансів; ІКА — інформаційний критерій Акайке.

Таблиця 3. ER22/23ЕК поліморфізм гена глюкокортикоїдного рецептора у хворих на бронхіальну астму залежно від віку дебюту та індексу маси тіла

| Генотипи | Ранній дебют, n = 271 | | | | | |
|----------------------------|-----------------------------|------|--------------------------|------|-------------------|------|
| | Нормальна маса тіла, n = 84 | | Зайва маса тіла, n = 87 | | Ожиріння, n = 100 | |
| | n | % | n | % | N | % |
| GG | 76 | 90,5 | 83 | 95,4 | 93 | 93,0 |
| AG | 8 | 9,5 | 4 | 4,6 | 5 | 5,0 |
| AA | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 2,0 |
| $\chi^2 = 5,59; p = 0,232$ | | | | | | |
| Алель G | 95,2 | | 97,7 | | 95,5 | |
| Алель A | 4,8 | | 2,3 | | 4,5 | |
| Генотипи | Пізній дебют, n = 282 | | | | | |
| | Нормальна маса тіла, n = 68 | | Зайва маса тіла, n = 119 | | Ожиріння, n = 95 | |
| | n | % | n | % | N | % |
| GG | 41 | 60,3 | 115 | 96,6 | 88 | 92,6 |
| AG | 25 | 36,8 | 4 | 3,4 | 7 | 7,4 |
| AA | 2 | 2,9 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| $\chi^2 = 54,6; p = 0,001$ | | | | | | |
| Алель G | 78,7 | | 98,3 | | 96,3 | |
| Алель A | 21,3 | | 1,7 | | 3,7 | |

Результати проведеного дослідження розподілу алелів та генотипів за ER22/23ЕК поліморфізмом гена GR у хворих на БА із різним дебютом залежно від ІМТ наведено в таблиці 3.

Встановлено відсутність статистично значущої відмінності у розподілі генотипів залежно від ІМТ у хворих на БА із раннім дебютом ($p = 0,232$), проте у пацієнтів із пізнім дебютом встановлена статистично значуща відмінність ($p = 0,001$). Частота GG генотипу була в 1,5 рази вищою у хворих, які мали ЗМТ та ожиріння порівняно із хворими з НМТ.

Ризик розвитку ожиріння за наявності ранньої БА залежно від ER22/23ЕК поліморфізму гена GR показав статистично значущу протективну роль ER22/23ЕК поліморфізму гена GR щодо виникнення ожиріння в рамках домінантної ($p = 0,04$), наддомінантної ($p = 0,03$) моделей успадкування (таблиця 4). За наявності пізнього дебюту БА протективну роль ER22/23ЕК поліморфізму гена GR встановлено в адитивній моделі ($p = 0,04$).

Розподіл алелів та генотипів за Tth111I поліморфізмом гена GR у хворих на БА залежно від віку дебюту захворювання та ІМТ наведено в таблиці 5.

Таблиця 4. Зв'язок ER22/23ЕК поліморфізму гена глюкокортикоїдного рецептора з ризиком розвитку ожиріння у хворих на ранню та пізню бронхіальну астму

| Модель | P | OR (95% CI) | ІКА |
|---------------|------|--------------------|-------|
| Ранній дебют | | | |
| Домінантна | 0,04 | 0,37 (0,14 – 0,92) | 15,56 |
| Рецесивна | 0,96 | 0,95 (0,11 – 8,04) | 20,18 |
| Наддомінантна | 0,03 | 0,3 (0,1 – 0,83) | 14,76 |
| Адитивна | 0,09 | 0,52 (0,23 – 1,08) | 17,11 |
| Пізній дебют | | | |
| Домінантна | 0,05 | 0,39 (0,14 – 0,97) | 14,51 |
| Рецесивна | – | – | – |
| Наддомінантна | 0,11 | 0,46 (0,17 – 1,16) | 15,94 |
| Адитивна | 0,04 | 0,39 (0,15 – 0,9) | 13,69 |

Примітка: * — із за відсутності рецесивних гомозигот ризик розвитку ожиріння не розраховується.

Таблиця 5. Tth1111 поліморфізм гена глюкокортикоїдного рецептора у хворих на бронхіальну астму залежно від віку дебюту та індексу маси тіла

| Ранній дебют, n = 271 | | | | | | |
|-----------------------------|-----------------------------|------|--------------------------|------|-------------------|------|
| Генотипи | Нормальна маса тіла, n = 84 | | Зайва маса тіла, n = 87 | | Ожиріння, n = 100 | |
| | n | % | n | % | N | % |
| CC | 24 | 28,6 | 59 | 67,8 | 42 | 42,0 |
| CT | 29 | 34,5 | 19 | 21,8 | 51 | 51,0 |
| TT | 31 | 36,9 | 9 | 10,4 | 7 | 7,0 |
| $\chi^2 = 52,98; p = 0,001$ | | | | | | |
| Алель С | 45,8 | | 78,7 | | 67,5 | |
| Алель Т | 54,2 | | 21,3 | | 32,5 | |
| Пізній дебют, n = 282 | | | | | | |
| Генотипи | Нормальна маса тіла, n = 68 | | Зайва маса тіла, n = 119 | | Ожиріння, n = 95 | |
| | n | % | n | % | N | % |
| CC | 11 | 16,2 | 40 | 33,6 | 52 | 54,7 |
| CT | 43 | 63,2 | 75 | 63 | 23 | 24,2 |
| TT | 14 | 20,6 | 4 | 3,4 | 20 | 21,1 |
| $\chi^2 = 51,3; p = 0,001$ | | | | | | |
| Алель С | 47,8 | | 65,1 | | 66,8 | |
| Алель Т | 52,2 | | 34,9 | | 33,2 | |

Встановлено вірогідну відмінність у розподілі алелей та генотипів за Tth1111 поліморфізмом гена GR у хворих на ранню та пізню БА ($p = 0,001$). Носії гомозигот за основним алелем CC виявлялись частіше у хворих на ранню і пізню БА за наявності ЗМТ та ожиріння.

Результати проведеного аналізу зв'язку Tth1111 поліморфізму гена GR з ризиком розвитку ожиріння у хворих на ранню та пізню БА наведено в таблиці 6.

Таблиця 6. Зв'язок Tth1111 поліморфізму гена глюкокортикоїдного рецептора з ризиком розвитку ожиріння у хворих на ранню та пізню бронхіальну астму

| Модель | P | OR (95 % CI) | ІКА |
|---------------|-------|---------------------|-------|
| Ранній дебют | | | |
| Домінантна | 0,89 | 0,96 (0,54 – 1,7) | 17,02 |
| Рецесивна | 0,85 | 1,12 (0,36 – 3,59) | 17,0 |
| Наддомінантна | 0,82 | 0,94 (0,53 – 1,64) | 16,99 |
| Аддитивна | 0,98 | 0,99 (0,62 – 1,59) | 17,04 |
| Пізній дебют | | | |
| Домінантна | 0,06 | 0,58 (0,32 – 1,02) | 33,42 |
| Рецесивна | 0,01 | 3,96 (1,59 – 11,28) | 27,84 |
| Наддомінантна | 0,001 | 0,29 (0,15 – 0,53) | 20,48 |
| Аддитивна | 0,92 | 1,02 (0,68 – 1,53) | 36,98 |

Не встановлено зв'язку Tth1111 поліморфізму гена GR із ризиком розвитку ожиріння у хворих на ранню БА в жодній моделі успадкування. У хворих на пізню БА виявлено зниження ризику розвитку ожиріння в наддомінантній та рецесивній моделях успадкування. Таким чином, протективна роль Tth1111 поліморфізму гена GR щодо розвитку ожиріння виявлена лише у хворих на пізню БА.

Обговорення результатів дослідження. Метою даного дослідження було вивчення зв'язку між ER22/23ЕК і Tth1111 поліморфізмами гена GR із ІМТ хворих на БА без та з урахуванням віку дебюту захворювання. Вибір поєднання даних поліморфних варіантів був зумовлений не лише їх високою частотою в популяції європеїдів, а і тим, що ER22/23ЕК поліморфізм гена GR завжди пов'язаний із Т алелем за TthIII

поліморфізму [9, 18]. Цей гаплотип, у свою чергу, пов'язаний із відносною резистентністю до глюкокортикоїдів і сприятливим метаболічним профілем, низьким вмістом холестерину, підвищенням чутливості до інсуліну, відмінностями в складі тіла і м'язовій силі [19]. Виявлено, що носії ER22/23ЕК чоловічої статі були вищими, мали меншу масу тіла, більшу окружність стегон і м'язову силу у верхніх і нижніх кінцівках, проте ніяких відмінностей за ІМТ та масою жирової тканини не виявлено. У жінок, ER22/23ЕК носіїв, параметри талії та стегон мали тенденцію до зменшення, але не було виявлено ніяких відмінностей за ІМТ [19]. Детальний механізм такого впливу на молекулярному рівні ще невідомий. Зміни послідовності амінокислот можуть призводити до змін у четвертинній структурі рецептора. У зв'язку з тим, що кодони розташовані близько до трансактиваційного домену, ці зміни можуть вплинути на активацію або репресію генів-мішеней. Цей ефект може бути пов'язаний також із змінами вторинної структури GR, яка, в свою чергу, може сприяти збільшенню β -ізоформи, що може пояснити нижчу чутливість до глюкокортикоїдів [11]. Попереднє дослідження van Rossum EF, et al. (2002) *in vivo* у 202 літніх осіб показало, що носії ER22/23ЕК поліморфізму є більш стійкими до впливу глюкокортикоїдів та мають сприятливий метаболічний профіль [18].

Проведений нами аналіз без урахування віку дебюту БА показав наявність статистично вірогідної відмінності в розподілі алелей і генотипів за досліджуваними поліморфізмами у хворих на БА залежно від ІМТ. Доведено вищу частоту GG генотипу за ER22/23ЕК поліморфізмом гена GR та гомозигот за основним алелем CC за Tth1111 поліморфізмом гена GR у хворих на БА із ЗМТ та ожирінням порівняно із хворими із НМТ. Аналіз ризику розвитку ожиріння у хворих на БА показав протективну роль ER22/23ЕК поліморфізму гена GR щодо виникнення ожиріння в доміантній, наддомінантній та адитивній моделях успадкування та Tth1111 поліморфізму гена GR — у наддомінантній моделі. Наші результати співзвучні із даними, отриманими van Rossum EF, et al. (2004), оскільки виявлено вищу частоту GG і AG генотипів у хворих із НМТ порівняно із хворими із ЗМТ та ожирінням та проективну роль даного поліморфізму в рамках доміантної, наддомінантної та адитивної моделей успадкування.

Диференційований аналіз із урахуванням віку дебюту БА продемонстрував відсутність відмінностей у розподілі генотипів за ER22/23ЕК поліморфізмом гена GR залежно від ІМТ у хворих на ранню БА та її наявність у пацієнтів із пізнім дебютом. Це підтверджено вищою частотою GG генотипу у хворих із ЗМТ та ожирінням порівняно із хворими з НМТ. Встановлено також проективний ефект ER22/23ЕК поліморфізму гена GR в доміантній, наддомінантній моделях успадкування при ранній БА та в адитивній моделі при пізній ($p = 0,04$).

Щодо Tth1111 поліморфізму гена GR, то встановлено вищу частоту носіїв гомозигот за основним алелем CC у хворих на ранню і пізню БА за наявності ЗМТ та ожиріння

ня порівняно із хворими із НМТ, а також протективну роль даного поліморфного варіанту гена ГР щодо ризику розвитку ожиріння у хворих на пізню БА в наддомінантній та рецесивній моделях успадкування.

Вивчення зв'язку ER22/23ЕК і Tth111I поліморфних варіантів гена ГР із ризиком виникнення ожиріння у хворих на БА показало фенотипічні особливості астми, асоційованої з ожирінням, які залежать від віку дебюту захворювання. Тому важливим є для забезпечення кращого розуміння механізмів патогенезу БА, асоційованої із ожирінням, урахування віку дебюту захворювання. Це дозволить доповнити фенотипові клініко-анамнестичні, біохімічні, імунологічні, генетичні особливості, що в кінцевому результаті сприятиме обґрунтуванню доцільності модифікації терапевтичної стратегії хворих із різними фенотипами БА-ожиріння.

Висновки

1. Серед обстежених хворих на БА НМТ мають 27,5 %, ЗМТ — 37,3 %, ожиріння — 35,2 %.
2. Вища частота GG генотипу за ER22/23ЕК поліморфізмом гена ГР та гомозигот за основним алелем CC

за Tth111I поліморфізмом гена ГР має місце у хворих на БА із ЗМТ та ожирінням порівняно із хворими із НМТ.

3. ER22/23ЕК поліморфізм гена ГР виявляє протективну роль щодо виникнення ожиріння в рамках доміантної, наддомінантної та адитивної моделей успадкування та Tth111I поліморфізму гена ГР — у над доміантній моделі.

4. Розподіл генотипів ER22/23ЕК поліморфізмом гена ГР залежно від ІМТ у хворих на ранню БА не відрізняється, а у пацієнтів із пізнім дебютом встановлена статистично значима відмінність. Частота GG генотипу є в 1,5 рази вищою у хворих, які мали ЗМТ та ожиріння порівняно із хворими з НМТ. Ризик розвитку ожиріння за наявності ранньої БА свідчить про протективну роль ER22/23ЕК поліморфізму гена ГР в доміантній, наддомінантній моделях успадкування, а за пізнього дебюту — в адитивній моделі ($p = 0,04$).

5. Вища частота носіїв гомозигот за основним алелем CC має місце у хворих на ранню і пізню БА за наявності ЗМТ та ожиріння порівняно із хворими із НМТ, протективну роль Tth111I поліморфізму гена ГР щодо ризику розвитку ожиріння у хворих на пізню БА в наддомінантній та рецесивній моделях успадкування.

ASSOCIATION OF BRONCHIAL ASTHMA-OBESITY PHENOTYPE WITH ER22/23EK AND TTH111I POLYMORPHISMS OF THE GLUCOCORTICOID RECEPTOR GENE

V. V. Kachkovska, L. N. Pristupa, V. F. Orlovsky

Sumy State University, Sumy, Ukraine

Abstract. The aim of the work was to study the association between ER22/23EK and Tth111I polymorphisms of the glucocorticoid receptor (GR) gene with the body mass index (BMI) of patients with bronchial asthma (BA), considering the age of BA onset.

Materials and methods. 553 patients with BA and 95 practically healthy persons who previously signed an informed consent to participate in the study were examined. Patients were divided into two clinical groups according to the age of BA onset. Group I included 282 patients with late-onset of asthma (late asthma phenotype), and Group II included 271 patients with early onset (early asthma phenotype). The diagnosis of BA and the severity of the course were established according to the recommendations of GINA-2016 and subsequent versions. Diagnosis of obesity was carried out in accordance with the Order of the Ministry of Health of Ukraine dated August 5, 2009, No. 574, and the European Association for the Study of Obesity (EASO, 2016). The study was approved by the Bioethics Committee of the Medical Institute of Sumy State University. Determination of ER22/23EK (rs 6189/6190) and Tth111I (rs10052957) polymorphisms of the GR gene was performed using the polymerase chain reaction followed by the analysis of restriction fragments. Statistical analysis of the obtained results was carried out using the SPSS-17 program.

The results. The analysis of anthropometric parameters showed that among the examined patients with BA, there were 152 (27.5 %) patients with normal body weight (NBW), 206 (37.3 %) were overweight, and 195 (35.2 %) with obesity. Visceral type of obesity was verified among all patients. It was established that among overweight and obese BA patients, there was a higher frequency of GG genotype according to the ER22/23EK polymorphism of the GR gene compared to patients with NBW. Heterozygotes were found 5.6 and 3.5 times more often in patients with normal body weight compared to patients with obesity. Analysis of the ratio of G and A alleles depending on BMI shows a higher frequency of the G allele in obese patients compared to patients with NBW. The distribution of alleles and genotypes according to the Tth111I polymorphism in the examined patients with BA depending on the BMI shows a twice higher frequency of homozygotes for the main C allele in overweight and patients with obesity compared to patients with NBW. Carriers of homozygotes for the minor allele were detected 4.7 times and 2.1 times more often in patients with NBW compared to overweight patients and with obesity. A probable difference in the distribution of alleles and genotypes according to the Tth111I polymorphism of the GR gene was established in patients with early and late BA ($p = 0.001$). Carriers of homozygotes for the main allele of CC were found more often in patients with early and late BA in the presence of obesity.

Conclusions. A higher frequency of the GG genotype according to the ER22/23EK polymorphism of the GR gene and homozygotes according to the main CC allele according to the Tth111I polymorphism of the GR gene in overweight BA patients and with obesity compared to patients with NBW was proven. The protective role of the ER22/23EK polymorphism of the GR gene in relation to the occurrence of obesity in the dominant, superdominant and additive models of inheritance and the Tth111I polymorphism of the GR gene in the superdominant model was established. A higher frequency of carriers of homozygotes for the main C allele in patients with early-onset and late-onset BA in the presence of obesity compared to patients with NBW, a protective role of the Tth111I polymorphism of the GR gene on the risk of developing obesity in patients with late-onset BA in superdominant and recessive models of inheritance was established.

Key words: bronchial asthma, obesity, onset, course, ER22/23EK, and Tth111I polymorphisms of the glucocorticoid receptor gene.

ИССЛЕДОВАНИЕ СВЯЗИ ФЕНОТИПА БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА-ОЖИРЕНИЕ С ER22/23ЕК И Tth111I ПОЛИМОРФИЗМАМИ ГЕНА ГЛЮКОКОРТИКОИДНОГО РЕЦЕПТОРА

В. В. Качковська, Л. Н. Приступа, В. Ф. Орловський

Сумський державний університет, Суми, Україна

Резюме. Целью работы было изучение связи между ER22/23ЕК и Tth111I полиморфизмами гена глюкокортикоидного рецептора (ГР) с индексом массы тела больных бронхиальной астмой (БА) с учетом возраста дебюта заболевания.

Материалы и методы. Обследовано 553 больных БА и 95 практически здоровых лиц, предварительно подписавших информированное согласие на участие в исследовании. Пациенты распределены на две клинические группы в зависимости от возраста дебюта БА. В I группу вошли 282 больных с поздним дебютом астмы (фенотип поздней астмы), во II группу — 271 больной с ранним началом (фенотип ранней астмы). Диагноз БА, тяжесть течения устанавливали согласно рекомендациям GINA-2016 и последующих версий. Диагностика ожирения проводилась согласно Приказу Минздрава Украины от 05.08.2009 № 574 и Европейской Ассоциации по изучению ожирения (EASO, 2016). Исследование было одобрено Комиссией по Биоэтике медицинского института Сумского государственного университета. Определение ER22/23ЕК (rs 6189/6190) и Tth111I (rs10052957) полиморфизмов гена ГР проводили с помощью полимеразно-цепной реакции с последующим анализом рестрикционных фрагментов. Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью программы SPSS-17.

Результаты. Анализ антропометрических показателей показал, что среди обследованных больных БА было 152 (27,5 %) пациентов с нормальной массой тела (НМТ), 206 (37,3 %) — с избыточной массой тела (ИМТ) и 195 (35,2 %) — с ожирением. Во всех случаях верифицирован висцеральный тип ожирения. Установлено, что при наличии ИМТ и ожирения у больных БА выше частота GG генотипа по ER22/23ЕК полиморфизмом гена ГР по сравнению с больными НМТ. Гетерозиготы встречались чаще в 5,6 и 3,5 раза у больных с НМТ по сравнению с больными с ИМТ и ожирением. Анализ соотношения аллелей G и A в зависимости от индекса массы тела демонстрирует более высокую частоту аллеля G у больных с ожирением по сравнению с больными НМТ и ИМТ. Распределение аллелей и генотипов по Tth111I полиморфизмом у обследованных больных БА в зависимости от индекса массы тела демонстрируют вдвое более высокую частоту гомозигот по основному аллелю CC у больных с ИМТ и ожирением по сравнению с больными НМТ. Носители гомозигот по минорному аллелю выявлены в 4,7 раза и 2,1 раза чаще у больных с НМТ по сравнению с больными с ИМТ и ожирением. Установлено вероятное различие в распределении аллелей и генотипов по Tth111I полиморфизмом гена ГР у больных ранней и поздней БА ($p = 0,001$). Носители гомозигот по основному аллелю CC выявлялись чаще у больных ранней и поздней БА при наличии ИМТ и ожирения.

Выводы. Доказана более высокая частота GG генотипа по ER22/23ЕК полиморфизмом гена ГР и гомозигот по основному аллелю CC по Tth111I полиморфизму гена ГР у больных БА с ИМТ и ожирением по сравнению с больными НМТ. Установлена протективная роль ER22/23ЕК полиморфизма гена ГР в возникновении ожирения в рамках доминантной, сверхдоминантной и аддитивной моделей наследования и Tth111I полиморфизма гена ГР — в сверхдоминантной модели. Установлена более высокая частота носителей гомозигот по основному аллелю CC у больных ранней и поздней БА при наличии ИМТ и ожирения по сравнению с больными НМТ, протективную роль Tth111I полиморфизма гена ГР относительно риска развития ожирения у больных поздней БА в сверхдоминантной и рецессивной моделях наследования.

Ключевые слова: бронхиальная астма, ожирение, дебют, течение, ER22/23ЕК и Tth111I полиморфизм гена глюкокортикоидного рецептора.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Azim A, Freeman A, Lavenu A, et al. New Perspectives on Difficult Asthma; Sex and Age of Asthma-Onset Based Phenotypes. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(10):3396-3406.e4. doi: 10.1016/j.jaip.2020.05.053.
- Diaz J, Farzan S. Clinical implications of the obese-asthma phenotypes. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2014;34(4):739-51. doi: 10.1016/j.iac.2014.07.008.
- Ferreira MAR, Mathur R, Vonk JM, et al. Genetic Architectures of Childhood- and Adult-Onset Asthma Are Partly Distinct. *Am J Hum Genet.* 2019;104(4):665-684. doi: 10.1016/j.ajhg.2019.02.022.
- Fu G, Fu L, Cai Y, Zhao H, Fu W. Association between polymorphisms of glucocorticoid receptor genes and asthma: A meta-analysis. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand).* 2018;64(5):13-23.
- Global strategy for asthma management and prevention 2020. Available from: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report_-final_-wms.pdf (last accessed 05.07.2023).
- Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, Berry MA, Thomas M, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178(3):218-224. doi: 10.1164/rccm.200711-1754OC.
- Hallstrand TS, Fischer ME, Wurfel MM, Afari N, Buchwald D, Goldberg J. Genetic pleiotropy between asthma and obesity in a community-based sample of twins. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116(6):1235-41. doi: 10.1016/j.jaci.2005.09.016.
- Holguin F, Bleecker ER, Busse WW, Calhoun WJ, Castro M, et al. Obesity and asthma: an association modified by age of asthma onset. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(6):1486-93.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2011.03.036.
- Kaya Z, Caglayan S, Akkiprik M, Aral C, Ozisik G, et al. Impact of glucocorticoid receptor gene (NR3C1) polymorphisms in Turkish patients with metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2016;39(5):S57-66. doi: 10.1007/s40618-015-0409-1.
- Kmyta VV, Garbuzova VY, Prystupa EN, Prystupa LN. Bcl1 polymorphism of glucocorticoid receptor gene in patients with bronchial asthma with obesity. *Tsitol Genet.* 2016 May-Jun;50(3):36-41. PMID: 30480407.
- Liu B, Zhang TN, Knight JK, Goodwin JE. The Glucocorticoid Receptor in Cardiovascular Health and Disease. *Cells.* 2019;8(10):1227. doi: 10.3390/cells8101227.
- Savas M, Wester VL, van der Voorn B, Iyer AM, Koper JW, et al. Anthropometrics and Metabolic Syndrome in Relation to Glucocorticoid Receptor Polymorphisms in Corticosteroid Users. *Neuroendocrinology.* 2021;111(11):1121-1129. doi: 10.1159/000513703.
- Majer-Lobodzińska A, Adamiec-Mroczek J. Glucocorticoid receptor polymorphism in obesity and glucose homeostasis. *Adv Clin Exp Med.* 2017;26(1):143-148. doi: 10.17219/acem/41231.
- Mohamed NA, Abdel-Rehim AS, Farres MN, Muhammed HS. Influence of glucocorticoid receptor gene NR3C1 646 C>G polymorphism on glucocorticoid resistance in asthmatics: a preliminary study. *Cent Eur J Immunol.* 2015;40(3):325-30. doi: 10.5114/ceji.2015.54594.
- Keskin O, Farzan N, Birben E, Akel H, Karaaslan C, et al. Genetic associations of the response to inhaled corticosteroids in asthma: a systematic review. *Clin Transl Allergy.* 2019;9:2. doi: 10.1186/s13601-018-0239-2.
- Panek M, Pietras T, Fabijan A, Milanowski M, Wieteska L, et al. Effect of glucocorticoid receptor gene polymorphisms on asthma phenotypes. *Exp Ther Med.* 2013;5(2):572-580. doi: 10.3892/etm.2012.809.
- Ilmarinen P, Tuomisto LE, Kankaanranta H. Phenotypes, Risk Factors, and Mechanisms of Adult-Onset Asthma. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:514868. doi: 10.1155/2015/514868.
- van Rossum EF, Koper JW, Huizenga NA, Uitterlinden AG, Janssen JA, et al. A polymorphism in the glucocorticoid receptor gene, which decreases sensitivity to glucocorticoids in vivo, is associated with low insulin and cholesterol levels. *Diabetes.* 2002;51(10):3128-34. doi: 10.2337/diabetes.51.10.3128.
- van Rossum EF, Voorhoeve PG, te Velde SJ, Koper JW, Delemarre-van de Waal HA, et al. The ER22/23ЕК polymorphism in the glucocorticoid receptor gene is associated with a beneficial body composition and muscle strength in young adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(8):4004-9. doi: 10.1210/jc.2003-031422.

Цитування: Качковська ВВ, Приступа ЛН, Орловський ВФ. Дослідження зв'язку фенотипу бронхіальна астма-ожиріння з ER22/23ЕК і Tth111I поліморфізмами гена глюкокортикоїдного рецептора. Астма та алергія. 2023;3:25–31. doi: 10.31655/2307-3373-2023-3-25-31.

Cited: Kachkovska VV, Pristupa LN, Orlovsky VF. Association of bronchial asthma-obesity phenotype with ER22/23EK and Tth111I polymorphisms of the glucocorticoid receptor gene. Asthma and allergy (Ukraine). 2023;3:25–31. doi: 10.31655/2307-3373-2023-3-25-31. Ukrainian

Відомості про авторів**В. В. Качковська**

к. мед. н., доцентка кафедри внутрішньої медицини з курсом респіраторної медицини, Сумський державний університет, вул. Миколи Сумцова, 2, Суми, 40000, Україна. E-mail: vlad_y_dutko@ukr.net
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-9563-5425>

Л. Н. Приступа*

д. мед. н., професорка, зав. кафедри внутрішньої медицини з курсом респіраторної медицини, Сумський державний університет, вул. Миколи Сумцова, 2, Суми, 40000, Україна
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-6454-9831>

В. Ф. Орловський

д. мед. н., професор, зав. кафедри сімейної медицини, Сумський державний університет, вул. Миколи Сумцова, 2, Суми, 40000, Україна
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-5951-5047>

Information about authors**Vladyslava V. Kachkovska**

PhD, associate professor of the internal medicine department with the center of respiratory medicine, Sumy State University, 2, Mykoly Sumtsova street, 2, Sumy, 40000

Lyudmyla N. Prystupa

dr. med. s., professor, head of the internal medicine department with the center of respiratory medicine, Sumy State University, 2, Mykoly Sumtsova street, 2, Sumy, 40000

Viktor F. Orlovskyi

dr. med. s., professor, head of the family medicine department, Sumy State University, 2, Mykoly Sumtsova street, 2, Sumy, 40000

Надійшла до редакції / Received: 17.07.2023 р.

Прийнято до друку / Accepted: 26.09.2023 р.