

ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО ПРОФИЛЯ У ПАЦИЕНТОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛИМОРФИЗМА Gln27Glu ГЕНА β_2 -АДРЕНОРЕЦЕПТОРА И ФЕНОТИПА ОЖИРЕНИЯ

Турдибеков Х. И.

к.м.н., доцент кафедры Фтизиатрии и пульмонологии Самаркандского государственного медицинского университета, Самарканд, Республика Узбекистан

Турдибеков Хусан Ибрагимович

ORCID: 0000-0002-4519-5636

Аннотация

Актуальность. Ожирение является важным сопутствующим фактором при бронхиальной астме (БА), способным усиливать Th2-направленность иммунного ответа. Полиморфизм Gln27Glu гена β_2 -адренорецептора (ADRB2) рассматривается как потенциальный фактор, влияющий на липидный профиль при БА.

Цель. Изучить влияние данного полиморфизма на показатели иммунного статуса и липидного обмена у больных БА с учётом фенотипа ожирения.

Методы и методы. Обследовано 156 пациентов с БА узбекской национальности (18–65 лет), разделённых на группу 1 – с ожирением (n=71) и группу 2 – без ожирения (n=85); контрольная группа – 47 здоровых лиц. Проведено генотипирование полиморфизма ADRB2 Gln27Glu. В сыворотке крови измеряли уровни общего IgE, интерлейкина-4 и интерферона- γ (IFN- γ). Данные анализировали статистически.

Результаты. У больных БА выявлено смещение иммунного ответа к Th2-типу: уровни IgE и интерлейкина-4 значимо повышены, а IFN- γ снижен по сравнению с контролем ($p<0,01$). Наиболее выраженные изменения наблюдались в группе 1, особенно у пациентов с генотипом Gln27Gln: у них самые высокие показатели IgE и IL-4, низкий IFN- γ , а также отмечаются атерогенные нарушения липидного профиля. В отсутствие ожирения (группа 2) полиморфизм Gln27Glu не приводил к существенным различиям иммунных и липидных показателей между генотипами, то есть влияние данного генетического варианта проявляется преимущественно при наличии ожирения.

Заключение. Генотип ADRB2 Gln27Gln в сочетании с ожирением ассоциируется с неблагоприятным иммунным профилем при БА и может служить маркером худшего прогноза, что обуславливает необходимость индивидуализированного подхода к ведению таких пациентов с учётом генетических и метаболических факторов.

Ключевые слова: бронхиальная астма, ген β_2 -адренорецептора, Gln27Glu полиморфизм, ожирение, иммунный ответ, Th2-иммунитет

FEATURES OF THE IMMUNE PROFILE IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA DEPENDING ON THE Gln27Glu POLYMORPHISM OF THE β_2 -ADRENERGIC RECEPTOR GENE AND THE OBESITY PHENOTYPE

Turdibekov Kh. I.

PhD, Associate Professor of the Department of Phthysiology and Pulmonology,
Samarkand State Medical University, Samarkand, Republic of Uzbekistan

Turdibekov Khusan Ibragimovich

ORCID: 0000-0002-4519-5636

Abstract

Introduction: Obesity is an important concomitant factor in bronchial asthma (BA), which can enhance the Th2-directed immune response. The Gln27Glu polymorphism of the β_2 -adrenergic receptor (ADRB2) gene is considered as a potential factor influencing the lipid profile in asthma.

Goal. To study the effect of this polymorphism on indicators of immune status and lipid metabolism in patients with asthma, taking into account the obesity phenotype.

Methods and methods. 156 patients with asthma of Uzbek nationality (18-65 years old) were examined, divided into group 1 with obesity (n=71) and group 2 without obesity (n=85); the control group consisted of 47 healthy individuals. The ADRB2 Gln27Glu polymorphism was genotyped. The serum levels of total IgE, interleukin-4, and interferon- γ (IFN- γ) were measured. The data was analyzed statistically.

Results. In patients with asthma, a shift in the immune response to the Th2 type was revealed: the levels of IgE and interleukin-4 were significantly increased, and IFN- γ was reduced compared with the control ($p<0.01$). The most pronounced changes were observed in group 1, especially in patients with the Gln27Gln genotype: they have the highest levels of IgE and IL-4, low IFN- γ , and atherogenic lipid profile disorders. In the absence of obesity (group 2), the Gln27Glu polymorphism did not lead to significant differences in immune and lipid parameters between the genotypes, that is, the influence of this genetic variant is manifested mainly in the presence of obesity.

Conclusion. The ADRB2 Gln27Gln genotype in combination with obesity is associated with an unfavorable immune profile in asthma and can serve as a marker of a worse prognosis, which necessitates an individualized approach to the management of such patients, taking into account genetic and metabolic factors.

Keywords: bronchial asthma, β_2 -adrenergic receptor gene, Gln27Glu polymorphism, obesity, immune response, Th2-immunity

β_2 -ADRENORESEPTOR GENINING Gln27Glu POLIMORFIZMIGA VA SEMIRISH FENOTIPIGA QARAB BRONXIAL ASTMA BILAN OG'RIGAN BEMORLARDA IMMUNITET PROFILINING XUSUSIYATLARI

Turdibekov X. I.

t. f. n., Samarqand davlat tibbiyot universiteti ftiziatrya va pulmonologiya kafedrası dotsenti, Samarqand, O'zbekiston Respublikasi
Turdibekov Xusan Ibrohimovich
ORCID: 0000-0002-4519-5636

Annotatsiya

Kirish: Semirib ketish bronxial astma (BA) uchun muhim omil bo'lib, immunitet reaksiyasining Th2 yo'nalishini kuchaytirishi mumkin. β_2 -adrenoreseptor (ADRB2) genining Gln27Glu polimorfizmi adda lipid profiliga ta'sir qiluvchi potentsial omil sifatida qaraladi. **Maqsad.** Semirib ketish fenotipini hisobga olgan holda BA bemorlarida ushbu polimorfizmning immunitet holati va lipid metabolizmiga ta'sirini o'rganish. **Metodlar:** O'zbek millatiga mansub 156 nafar bemor (18-65 yosh) 1 – guruhga bo'lingan – semirib ketgan (n=71) va 2 – guruhga-semirib ketmagan (n=85); nazorat guruhi-47 nafar sog'lom shaxs. ADRB2 Gln27Glu polimorfizmining genotiplanishi o'tkazildi. Qon zardobida umumiy IgE, interleykin-4 va interferon- γ (IFN- γ) darajasi o'lchandi.sullar va usullar. O'zbek millatiga mansub 156 nafar bemor (18-65 yosh) 1 – guruhga bo'lingan – semirib ketgan (n=71) va 2 – guruhga-semirib ketmagan (n=85); nazorat guruhi-47 nafar sog'lom shaxs. ADRB2 Gln27Glu polimorfizmining genotiplanishi o'tkazildi. Qon zardobida umumiy IgE, interleykin-4 va interferon- γ (IFN- γ) darajasi o'lchandi. Ma'lumotlar statistik tahlil qilindi. **Natijalar.** BA bilan og'rigan bemorlarda immunitet reaksiyasining Th2 turiga siljishi aniqlandi: IgE va interleykin-4 darajasi sezilarli darajada oshdi va IFN- γ nazoratga nisbatan kamaydi ($p<0,01$). Eng aniq o'zgarishlar 1-guruhda, ayniqsa Gln27Gln genotipi bo'lgan bemorlarda kuzatilgan: ular IgE va IL-4 ning eng yuqori ko'rsatkichlariga ega, IFN- γ pastligi qayd etilgan. Semizlik bo'lmasa (2-guruh) Gln27Glu polimorfizmi genotiplar o'rtasida immunitet ko'rsatkichlarida sezilarli farqlarga olib kelmadi, ya'ni bu genetik variantning ta'siri asosan semirish mavjud bo'lganda namoyon bo'ladi. **Xulosa.** ADRB2 Gln27Gln genotipi semizlik bilan birgalikda adda salbiy immunitet profili bilan bog'liq va eng yomon prognozning belgisi bo'lib xizmat qilishi mumkin, bu esa genetik va metabolik omillarni hisobga olgan holda bunday bemorlarni boshqarishda individual yondashuvni talab qiladi. **Kalit so'zlar:** bronxial astma, β_2 -adrenoreseptor geni, Gln27Glu polimorfizm, semirish, immunitet reaksiyasi, Th2-immunitet

По данным Всемирной организации здравоохранения, распространённость бронхиальной астмы (БА) продолжает расти, что

обуславливает значительную социальную и экономическую нагрузку на систему здравоохранения [1].

Нарушения обмена веществ, в частности дислипидемия и дисфункция иммунной системы, часто выявляются у пациентов с БА и могут оказывать влияние на тяжесть течения заболевания и ответ на терапию [5,6]. В последние годы особое внимание уделяется изучению генетических детерминант, влияющих на патогенез и клинические проявления БА.

Сывороточный уровень IgE, традиционно связанный с аллергическими реакциями, также показывает стойкую корреляцию с избыточной массой тела. У пациентов с ожирением концентрация IgE повышена, особенно при абдоминальной форме ожирения. Это может быть следствием усиленного Th2-ответа и повышенной секреции IL-4 и IL-13, стимулирующих В-клетки к продукции IgE [2]. IL-4 - один из центральных цитокинов Th2-иммунного ответа, способствующий дифференцировке макрофагов по M2-фенотипу. Эти макрофаги обладают противовоспалительными свойствами и, как показали исследования, играют защитную роль в поддержании метаболического гомеостаза. При прогрессирующем ожирении наблюдается снижение экспрессии IL-4 и замещение M2-макрофагов провоспалительными M1-клетками, что усиливает инсулинорезистентность и системное воспаление [3,7].

ADRB2 играет ключевую роль в регуляции бронхального тонуса и реакции на β_2 -агонисты - основную группу бронходилатирующих препаратов. Полиморфизм Gln27Glu (rs1042714) гена ADRB2 ассоциирован с изменением структуры и функции рецептора, что может влиять на фенотипические проявления заболевания и эффективность медикаментозного лечения. Ряд исследований демонстрирует связь данного полиморфизма с тяжестью БА и уровнем воспаления [4,8].

Актуальность исследования определяется необходимостью комплексного понимания роли генетических и метаболических факторов в патогенезе БА, что позволит улучшить индивидуализацию терапии и повысить качество жизни пациентов.

Цель исследования - оценить ассоциацию Gln27Glu полиморфизма гена ADRB2 с нарушениями иммунного обмена у пациентов с БА с учетом фенотипа ожирения.

Материалы и методы исследования.

В исследование были включены 156 пациентов с установленным диагнозом БА узбекской национальности, проходивших лечение в отделении пульмонологии Самаркандского областного центра фтизиатрии и пульмонологии в период с января 2023 по декабрь 2024 года. Диагноз БА был поставлен на основании критериев GINA, 2023 [1]. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от наличия ожирения (индекс массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м²): группа 1 - пациенты с БА и ожирением

(n=71); группа 2 - пациенты с БА без ожирения (n=85). Средний возраст пациентов с БА составил $42,2 \pm 1,43$ года, средняя продолжительность заболевания - $10,3 \pm 0,74$ года. Среди них было 69 мужчин (44%) и 87 женщин (56%). Контрольную группу составили 47 практически здоровых лиц сопоставимого возраста и пола.

Иммунологические показатели: уровень общего IgE в сыворотке крови определяли методом двухслойного ИФА с использованием набора «Хема-Медиа» (Россия); концентрации интерферона-гамма (IFN- γ) и интерлейкина-4 (IL-4) оценивались методом твердофазного ИФА с использованием тест-систем «ИФА-ИФН-гамма» и «ИФА-ИЛ-4» производства ЗАО «Вектор-Бест» (Россия).

Для сравнения групп использовали критерий Стьюдента (t-тест) для нормально распределённых данных или U-критерий Манна–Уитни для ненормальных. Частоты генотипов и аллелей сравнивали с помощью критерия χ^2 . Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

Результаты и их обсуждение. При анализе особенностей продукции общего IgE и иммунорегуляторных цитокинов у больных в зависимости от генотипов полиморфизма Gln27Glu гена ADRB2 выявлены следующие особенности.

У больных 1-й группы наблюдается резко повышенная продукция IgE: средний уровень IgE составил $414,21 \pm 78,32$ пг/мл при генотипе Gln27Gln и $328,33 \pm 41,31$ пг/мл при генотипе Gln27Glu, что значительно превышает показатели контроля ($231,5 \pm 23,7$ пг/мл). Статистически разница между 1-й группой и контролем высокосignификантна ($p < 0,0001$). Более того, внутри 1-й группы генотип Gln27Gln ассоциируется с достоверно более высоким IgE, чем генотип Gln27Glu ($p = 0,0084$ при сравнении 1 и 2 подгрупп). 2-я группа также характеризуется повышенным IgE относительно контроля ($p < 0,001$): у носителей генотипа Gln27Gln уровень IgE равен $316,84 \pm 61,8$ пг/мл, а при генотипе Gln27Glu – $283,6 \pm 53,8$ пг/мл, что выше контроля. Различие между генотипами внутри 2-й группы достигает статистической значимости ($p = 0,014$) по IgE, хотя выражено не так сильно, как в 1-й группе. Сопоставляя между группами: пациенты 1-й группы имеют более высокий IgE, чем пациенты 2-й группы той же генотипической подгруппы (например, сравнение 1-й и 2-й групп при Gln27Gln: $p < 0,001$; при Gln27Glu: $p = 0,0005$). Таким образом, максимальный уровень IgE отмечается у пациентов 1-й группы с генотипом Gln27Gln, а минимальный – в контроле, тогда как 2-я группа занимает промежуточное положение.

Уровень Th2-цитокина IL-4 в целом отражает ту же тенденцию, что и IgE. В 1-й группе концентрация IL-4 повышена наиболее сильно: $16,52 \pm 4,83$ пг/мл (Gln27Gln) и $13,87 \pm 3,59$ пг/мл (Gln27Glu), тогда как во 2-й группе средний IL-4 несколько ниже: $13,98 \pm 2,64$ пг/мл (Gln27Gln) и $12,94 \pm 2,85$ пг/мл (Gln27Glu). В контроле уровень IL-4 минимален ($5,27 \pm 1,69$

пг/мл), что значительно отличается от обеих групп пациентов ($p = 0,000$ для всех сравнений с контролем). Таким образом, оба генотипа пациентов ассоциированы с существенно большей секрецией IL-4 по сравнению со здоровыми. При сравнении между группами заметно, что 1-я группа (в особенности генотип Gln27Gln) имеет несколько более высокий IL-4, чем 2-я (разница между 1-й и 2-й группой статистически значима для Gln27Gln, $p = 0,0077$; для Gln27Glu тенденция схожа, но $p = 0,2474$ не достигает значимости). Влияние генотипа на уровень IL-4 проявилось достоверно только в пределах 1-й группы: носители Gln27Gln имели более высокий IL-4, чем Gln27Glu ($p = 0,0147$). Во 2-й группе разница IL-4 между генотипами статистически незначима ($p \approx 0,10$). В целом, результаты показывают, что пациенты 1-й группы демонстрируют наиболее выраженную продукцию IL-4, что согласуется с их вероятным атопическим статусом, тогда как у пациентов 2-й группы уровень IL-4 несколько ниже, хотя и остаётся повышенным относительно нормы.

Концентрация IFN- γ – ключевого цитокина Th1-типового иммунного ответа – у пациентов, наоборот, понижена сравнительно с контролем. В контрольной группе зафиксирован самый высокий уровень IFN- γ : $0,28 \pm 0,08$ пг/мл, тогда как у больных 1-й группы он снижен до $0,20 \pm 0,04$ пг/мл (Gln27Gln) и $0,21 \pm 0,03$ пг/мл (Gln27Glu). Во 2-й группе значения IFN- γ занимают промежуточное положение: $0,22 \pm 0,04$ пг/мл (Gln27Gln) и $0,23 \pm 0,05$ пг/мл (Gln27Glu). Все различия между пациентами и контролем статистически значимы: в 1-й группе $p < 0,0001$ (для обоих генотипов), во 2-й группе $p < 0,005$ (для Gln27Gln $p < 0,0001$; для Gln27Glu $p = 0,0012$). Таким образом, болезнь в целом сопровождается снижением продукции IFN- γ (вероятно вследствие смещения иммунного ответа в сторону Th2-типа). Разница между группами 1 и 2 также достигла значимости: у пациентов 1-й группы IFN- γ несколько ниже, чем у 2-й (для генотипа Gln27Gln $p = 0,0326$; для Gln27Glu, $p = 0,0495$). Что касается влияния генотипа Gln27Glu, то внутри каждой группы разницы по IFN- γ не выявлено ($p = 0,249$ и $0,333$ для сравнений генотипов в 1-й и 2-й группах соответственно), то есть наличие аллеля Glu27 не существенно повлияло на уровень данного цитокина. Этот факт согласуется с тем, что в некоторых исследованиях не находят значимой связи полиморфизма Gln27Glu с продукцией IFN- γ (или IL-4) у астматиков, то есть генотип Gln27Gln главным образом влияет на повышенный IgE, а не напрямую на выработку IFN- γ .

Выводы.

– пациенты 1-й группы характеризуются гиперпродукцией IgE и IL-4 и одновременно пониженным уровнем IFN- γ по сравнению со 2-й и контрольной группами. Различия очень значимы статистически (во всех

случаях $p < 0,01$). Внутри 1-й группы выявлено влияние генотипа: носители варианта Gln27Gln имеют достоверно более высокий IgE и IL-4, чем носители Gln27Glu. Это указывает, что генотип Gln27Gln связан с более выраженным Th2-иммунным ответом у данных пациентов.

– пациенты 2-й группы также демонстрируют повышенные IgE и IL-4 и сниженный IFN- γ по сравнению со здоровым контролем (все $p < 0,01$). Однако абсолютные уровни IgE и IL-4 у них несколько ниже, а IFN- γ несколько выше, чем в 1-й группе, что говорит о менее выраженном смещении иммунного баланса. Влияние генотипа в группе 2 минимально: разница между Gln27Gln и Gln27Glu незначима для IL-4 и IFN- γ , и лишь по IgE отмечено небольшое, хотя и достоверное, повышение при генотипе Gln27Gln ($p \approx 0,014$).

Список литературы

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2023. <https://ginasthma.org/2023-gina-main-report/>
2. Fitzpatrick S, Joks R, Silverberg JL. Obesity is associated with increased asthma severity and exacerbations, and increased serum immunoglobulin E in inner-city adults. *ClinExp Allergy*. 2012 May;42(5):747-59. doi: 10.1111/j.1365-2222.2011.03863.x. Epub 2011 Sep 21. PMID: 22092883.
3. Lumeng CN, Bodzin JL, Saltiel AR. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J Clin Invest*. 2007 Jan;117(1):175-84. doi: 10.1172/JCI29881. PMID: 17200717; PMCID: PMC1716210.
4. Matheson, M.C., Ellis, J.A., Raven, J. *et al.* β_2 -adrenergic receptor polymorphisms are associated with asthma and COPD in adults. *J Hum Genet* 51, 943 (2006). <https://doi.org/10.1007/s10038-006-0043-z>
5. Park JW. Asthma Phenotype with Metabolic Dysfunction. *Yonsei Med J*. 2022 Jan;63(1):1-7. <https://doi.org/10.3349/ymj.2022.63.1.1>
6. Sim S, Choi Y, Park HS. Immunologic Basis of Type 2 Biologics for Severe Asthma. *Immune Netw*. 2022 Dec;22(6):e45. <https://doi.org/10.4110/in.2022.22.e45>
7. Winer D.A., Winer S., Shen L., et al. Type 2 immunity in metabolic disease // *Nature Reviews Immunology*. — 2009. — Т. 9, №12. — С. 819–828. DOI: <https://doi.org/10.1038/nri2658>
8. Zhao S, Zhang W, Nie X. Association of β_2 -adrenergic receptor gene polymorphisms (rs1042713, rs1042714, rs1042711) with asthma risk: a systematic review and updated meta-analysis. *BMC Pulm Med*. 2019 Nov 7;19(1):202. doi: 10.1186/s12890-019-0962-z. PMID: 31699066; PMCID: PMC6836544.
9. Liang S-Q, Chen X-L, Deng J-M, Wei X, Gong C, et al. (2014) Beta-2 Adrenergic Receptor (ADRB2) Gene Polymorphisms and the Risk of Asthma: A Meta-
10. Analysis of Case-Control Studies. *PLoS ONE* 9(8): e104488. doi:10.1371/journal.pone.0104488
- Liang S-Q, Chen X-L, Deng J-M, Wei X, Gong C, et al. (2014) Beta-2 Adrenergic Receptor (ADRB2) Gene Polymorphisms and the Risk of Asthma: A Meta-Analysis of Case-Control Studies. *PLoS ONE* 9(8): e104488. doi:10.1371/journal.pone.0104488