

DOI: <https://doi.org/10.32839/2304-5809/2019-3-67-8>

УДК 616.248-056.257:575.17(477.74)

Лагода Д.О., Величко В.І., Бажора Я.І.
Одеський національний медичний університет

ОЦІНКА ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНІВ TLR2, TLR 4, FTO У ПАЦІЄНТІВ З БА З НАДМТ АБО ОЖИРІННЯМ В ОДЕСЬКОМУ РЕГІОНІ

Анотація. Бронхіальна астма – розповсюджене, небезпечне захворювання, яке є значним тягарем, як для пацієнтів, так і для їх родин та суспільства загалом. Схильність до БА, ймовірно, визначається як взаємодією генів між собою, так і їх взаємодією з зовнішніми факторами. Скринінг гена TLR2-рецептора у 796 дітей в рамках програми «Environment of Asthma» показав, що поліморфізм (+1350 T>C (rs3804100)) в значній мірі пов'язаний з БА. Наряду з генетичними факторами ще однією актуальною проблемою є коморбідність БА та надмірної маси тіла або ожиріння. У дослідження увійшло 40 пацієнтів з основним діагнозом БА з перебігом різної тяжкості. Пацієнти були розділені на дві групи згідно до індексу маси тіла (ІМТ), а саме 30 пацієнтів з НадМТ або ожирінням склали основну групу та 10 пацієнтів з нормальним показником індексу маси тіла (НпІМТ) склали групу порівняння. При аналізі тяжкості перебігу БА та взаємозв'язку тяжкості перебігу з ІМТ було встановлено, що пацієнти з НадМТ або ожирінням мали більш тяжкий перебіг БА ($p < 0,05$). При оцінці кореляційного зв'язку між поліморфізмом генів Toll-подібних рецепторів та тяжкості перебігу БА не було виявлено взаємозв'язку ($r = 0,21$). Було проведено статистичну обробку даних, щодо встановлення взаємозв'язку між тяжкістю перебігу БА на поліморфізмом гену FTO у пацієнтів основної групи, так був встановлений прямий тісний кореляційний зв'язок між цими змінними ($p = 0,81$, $p < 0,05$).

Ключові слова: бронхіальна астма, надмірна маса тіла, ожиріння, поліморфізм генів, тяжкість перебігу.

Lahoda Daria, Velychko Valentyna, Bazhora Yana
Odessa National Medical University

EVALUATION OF POLYMORPHISM OF TLR2, TLR 4, FTO GENES IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA WITH OVERWEIGHT OR OBESITY IN THE ODESSA REGION

Summary. There are currently around 300 million people with asthma in the world, and in the vast majority of patients it is not controlled. Official statistics in Ukraine reflect approximately every 20th patient with bronchial asthma. Bronchial asthma is a widespread, dangerous disease that is a major burden for both patients and their families and society as a whole. The predisposition to asthma is probably determined by the interaction of genes with each other, and their interaction with external factors. In the latest versions of GINA, this issue is at its most advanced level. Asthma and obesity or overweight are infections that form a persistent chronic inflammatory process in the body. In the first case, it is more local, concentrated mainly in the walls of the respiratory tract, in the second case – a chronic common, which affects many organs and systems. Conditions of support for such inflammation and its further strengthening may be: 1) to involve in this process large volumes of biological tissues, primarily fat; and 2) participation in it of large segments of the immune system, such as congenital and humoral immunity. Combining and mutually reinforcing these factors leads to a more severe clinical course of asthma and reducing the control of the disease. Screening of the TLR2 receptor gene in 796 children in the Environment of Asthma program showed that polymorphism (+1350 T>C (rs3804100)) is largely due to asthma. Along with genetic factors, another acute problem is the comorbidity of asthma and overweight or obesity. The study included 40 patients with a major diagnosis of asthma with varying degrees of severity. Patients were divided into two groups according to Body Mass Index (BMI), namely, 30 overweight or obese patients were the main group and 10 patients with normal body mass index were the comparison group. In analyzing the severity of asthma and the relationship between the severity of the course with BMI, it was found that patients with excessive body weight or obesity had a more severe course of asthma ($p < 0,05$). In assessing the correlation between the polymorphism of the Toll-like receptor genes and the severity of asthma, no relationship was found ($r = 0.21$). Statistical data processing was performed to establish the relationship between the severity of asthma on the polymorphism of the FTO gene in patients in the main group, and a direct, close correlation between these variables was established ($p = 0,81$, $p < 0,05$). It was not found that the combined genomic association of polymorphisms of the TLR 2, TLR 4 and FTO genes has an effect on the course of bronchial asthma. The results of our study are preliminary and require further investigation.

Keywords: bronchial asthma, overweight, obesity, gene polymorphism, severity of the course.

Постановка проблеми. Бронхіальна астма – розповсюджене, небезпечне захворювання, яке є значним тягарем, як для пацієнтів, так і для їх родин та суспільства загалом. Фактори, впливу розвитку БА, можна розділити на дві групи на ті, які обумовлюють розвиток захворювання та ті, які провокують появу симптомів. Деякі фактори відносяться до обох груп. До першої групи можна віднести генетичні, внутрішні, чинники, до другої зазвичай відносять зовнішні

фактори [1; 2]. Механізми впливу перерахованих факторів на розвиток і прояви БА є складними і взаємозалежними. Наприклад, схильність до БА, ймовірно, визначається як взаємодією генів між собою, так і їх взаємодією з зовнішніми факторами [1; 3].

Аналіз останніх досліджень і публікацій. На сьогоднішній день молекулярно-генетичні чинники займають одне з провідних місць у патогенезі БА. В останні роки все більше підтверд-

ження отримує гіпотеза К. Janeway, що говорить про взаємозв'язок між вродженим та адаптивним імунітетом, а саме про важливість системи вродженого імунітету в реалізації початкових стадій реакції адаптивного імунітету [4]. Серед рецепторів, що мають властивість розпізнавання у системі вродженого імунітету ключовою ланкою є Toll-подібні рецептори або TLR [5; 6].

Рецептори TLR експресуються імунними і неімунними клітинами, у тому числі епітеліоцитами шкіри, слизових оболонок респіраторного, кишкового і сечовивідного тракту, ендотеліоцитами, м'язовими клітинами, кардіоміоцитами, фібробластами та іншими клітинами. Найбільш виражена активність експресії TLR-рецепторів характерна для дендритних клітин (DC), макрофагів і В-лімфоцитів [7].

В даний час активно вивчається однонуклеотидний поліморфізм (SNP – Single nucleotide polymorphism) генів TLR-рецепторів, оскільки ряд таких поліморфізмів, що підвищують чутливість до патерн мікроорганізмів, можуть призводити до розвитку хронічної запальної реакції і таким чином брати участь в патогенезі БА [8].

Скринінг гена TLR2-рецептора у 796 дітей в рамках програми «Environment of Asthma» показав, що поліморфізм (+1350 T>C (rs3804100)) в значній мірі пов'язаний з БА. Аallel C, а також CT або CC генотип є протективним, а аallel T і TT генотип пов'язані зі схильністю до астми. Поліморфізм Asp299Gly у гені TLR4 (rs4986790) зачіпає позаклітинний домен рецептора і призводить до зниження спорідненості інгалаційних ліпополісахаридів до TLR-4-рецептора і, як наслідок, до зниження продукції ІЛ-10 і ІЛ-12, залучених в диференціювання Th1 – імунної відповіді [9; 10].

Виділення невирішених раніше частин загальної проблеми. Наряду з генетичними факторами ще однією актуальною проблемою є коморбідність БА та надмірної маси тіла (НадМТ) або ожиріння. За даними ВООЗ 1,4 мільярда людей у світі мають надлишкову масу тіла, і приблизно третина з них вважається страждають ожирінням. Хоча кілька років тому це вважалося проблемою тільки розвинених країн, останнім часом така ж тенденція спостерігається в країнах, що розвиваються [11].

В останніх редакціях GINA цій проблематиці відведено на останній шабелі. Астма і ожиріння або НадМТ є захворюваннями, що формують в організмі стійкий хронічний запальний процес [12]. У першому випадку більш локальний, зосереджений переважно в стінках дихальних шляхів, у другому випадку – хронічне загальне, яке впливає на багато органів і системи. Умовами підтримки такого запалення і його подальшого посилення можуть бути: 1) залучення в цей процес великих обсягів біологічних тканин, в першу чергу жирової; і 2) участь в ньому великих сегментів імунної системи, таких як вроджений і гуморальний імунітет. Поєднання і взаємне посилення цих факторів призводить до більш тяжкого клінічного перебігу астми та зменшення контролю захворювання [13; 14].

У 2007 р. британські вчені відкрили ген, пов'язаний з ожирінням або НадМТ, пізніше названий FTO (від fused toes – аномалії розвитку у мишей, обумовлені делецією даного гена).

FTO є одним з генів, які, як відомо, сприяють полігенному ожирінню. Цей ген було виявлено у дослідженні GWAS, це були, фактично, перші дослідження, які ідентифікували широкі генетичні асоціації [15; 16; 17]. Хоча спочатку ген був досліджений як один з генів, віддалених у мутанта миші з злитими пальцями (Ft) [18; 19], загальний інтерес був викликаний його міцною асоціацією з ожирінням в численних незалежних популяціях [15; 16; 17]. Було виявлено, що ген корелює зі збільшенням індексу маси тіла (ІМТ) як у дітей, так і у дорослих, незалежно від статі. З моменту отримання цих початкових результатів в 2007 році цей зв'язок неодноразово підтверджувалася в декількох когортах, що охоплюють кілька етнічних груп [20]. Проте необхідно відмітити, згідно досліджень, що ризик захворювання для носіїв алелі FTO, відносно невеликий. Кожна копія з розрахунку «ризик-аллель» про статистичному підрахунку збільшує приблизно на 0,4 кг / м² [17]. Дослідження META показала, що цей зв'язок є правомірним для дітей старше 5,5 років, дорослих та літніх людей та було виявило зворотний зв'язок алелі rs9939609 'A' для дітей менше 2,5 років [21]. Крім того, кожна копія алелі «A» прискорює розвиток захворювання на 2,4%, що призводить до більш ранньої появи ожиріння [21].

Формулювання цілей статті (постановка завдання): оцінити поліморфізм генів TLR2, TLR 4, FTO у пацієнтів з БА та тлі НадМТ або ожирінням.

Виклад основного матеріалу дослідження. Дослідження проводилось на базі кафедри сімейної медицини та загальної практики Одеського національного медичного університету. У дослідження увійшло 40 пацієнтів з основним діагнозом БА з перебігом різної тяжкості. Пацієнти були розділені на дві групи згідно до індексу маси тіла (ІМТ), а саме 30 пацієнтів з НадМТ або ожирінням склали основну групу та 10 пацієнтів з нормальним показником індексу маси тіла (НпІМТ) склали групу порівняння.

Виділення ДНК з клітин букального епітелію проводили за модифікованою методикою з Chelex в Ешпендорф до аплікатору з зішкрібком епітеліальних клітин вносили 200 мкл 5% розчину Chelex 100 в стерильній дистильованій воді (Chelex в натрієвій формі, 100-200 меш, Bio-Rad).

Алельні варіанти гена.

FTO (T/A) SNP rs9939609 генотипували ARMS-PCR з використанням праймерів: Fout: 5'-TGG CTC TTG AAT GAA ATA GGA TTC AGA A-3'; Rout: 5'-AGC CTC TCT ACC ATC TTA TGT CCA AAC A-3'; Fin: 5'-TAG GTT CCT TGC GAC TGC TGT GAA TAT A-3'; Rin: 5'-GAG TAA CAG AGA CTA TCC AAG TGC ATC TCA-3

Алельні варіанти генів TLR2 (поліморфізм Arg753Gln A / G) і TLR4 (поліморфізм Thr399Ile) виявляли методом ПЛР-ПДРФ в 20 мкл буферного розчину (фірма «Fermentas») і 100 нм кожного олігонуклеотидного праймера, 100-150нг ДНК. Генотипування поліморфізму в нуклеотидній позиції – 753 гена TLR2 проводили з використанням праймерів: прямий 5'- CAT TCC CCA GCG CTT CTG CAA GCT CC-3' і зворотний 5'- CCT TGC AGA CCA GGA GT-3'; Генотипування поліморфізму в нуклеотидній позиції – 399 гена

TLR4 проводили з використанням праймерів: прямий 5'- GGT TGC TGT TCT CAA AGT GAT TTT GGG AGA A-3 ' і зворотний 5'- GGA AAT CCA GAT GTT STA GTT GTT STA AGC C-3 '(ЗАТ «Синтол», Росія).

Статистичний аналіз проводився за загальноприйнятими методами варіаційної статистики. Достовірність оцінювали за t критерієм Ст'юдента. Відмінності визнавалися істотними при рівні значущості $p \leq 0,05$. Кореляційний зв'язок встановлювався за допомогою критерія кореляції Спірмена та кореляційно-регресивний аналіз за Пірсоном.

Всі пацієнти на початку дослідження підписували добровільну інформативну згоду на участь у дослідженні.

Згідно дизайну дослідження пацієнти були розподілені на дві групи до першої групи увійшло 30 пацієнтів середній вік цих пацієнтів склав $38 \pm 2,15$ років, з них було 20 жінок та 10 чоловіків. Пацієнти, що увійшли до групи порівняння мали середній вік $35 \pm 3,1$ рік, з них 6 жінок та 4 чоловіки. Розподіл пацієнтів за тяжкістю перебігу та ІМТ відображено в таблиці 1.

Таблиця 1
Розподіл пацієнтів за тяжкістю перебігу та ІМТ

Групи	Тяжкість перебігу	Кількість пацієнтів	ІМТ кг/м ²
Основна (n=30)	Легка	7	28,1±0,25
	Середня	14	30,99±1,81
	Тяжка	9	34,76±0,87
Порівняння (n=10)	Інтермегуюча	10	23,17±0,23

У наведеній таблиці видно, що пацієнти з основної групи, що мали БА на тлі НадМТ або ожиріння мали більший показник ІМТ тіла, ніж пацієнти групи порівняння з НпІМТ. Також необхідно відмітити, що серед пацієнтів основної групи найбільше було пацієнтів з перебігом середньої тяжкості, а саме 14 осіб (46,6%), тоді, як пацієнтів з легким перебігом було 7 (23,3%), а з тяжким перебігом 9 (30%) пацієнтів.

Вибір дослідження поліморфізму генів TLR 2, TLR 4 в цій асоціації не випадковий. Було встановлено, що пацієнти з НадМТ або ожирінням мають більш тяжкий перебіг БА та, наряду з цим, у міжнародних дослідження, що проводились вище, доведено, що пацієнти, які мають мутацію у генах TLR 2, TLR 4 мають більш тяжкий перебіг БА [7; 8; 9; 10].

Однак, однозначної відповіді про внесок поданого поліморфізму генів FTO, TLR 2, TLR 4 у патогенетичний пул та його вплив на перебіг БА у пацієнтів з ожирінні або НадМТ такі дослідження не дали.

Поліморфізм гену TLR 4 не мав підтвердження у нашому дослідженні. Так, було встановлено, що всі пацієнти нашої популяції мали нормальний розподіл алелів. Щодо гену TLR 2 ми мали наступні результати: у 6 пацієнтів основної групи не залежно від тяжкості перебігу був відмічений гетерозиготний тип успадкування та у 5 пацієнтів мутацію, у групі порівняння 3 пацієнти мали мутацію та 1 пацієнт гетерозиготний тип

успадкування. При оцінці кореляційного зв'язку між поліморфізмом генів Toll-подібних рецепторів та тяжкості перебігу БА не було виявлено взаємозв'язку ($r=0,21$).

Поліморфізм гену FTO представлено у таблиці 2.

Таблиця 2
Поліморфізм гену FTO у пацієнтів з бронхіальною астмою на тлі надмірної маси тіла або ожиріння

Група	Тип успадкування	Кількість пацієнтів	ІМТ кг/м ²
Основна (n=30)	Гомозигота (Т/Т)	3	27,4
	Гетерозигота (Т/А)	16	31,5
	Гомозигота мутація (А/А)	11	37,25
Порівняння (n=10)	Гомозигота (Т/Т)	5	22,19
	Гетерозигота (Т/А)	3	21,97
	Гомозигота мутація (А/А)	2	23,76

У ході нашого дослідження було визначено, що із 30 пацієнтів основної групи 11 пацієнтів (36,6%), мали мутацію гену FTO, а гетерозиготний тип наслідування мали 16 пацієнтів (53,3%). Не дивлячись на те, що пацієнти групи порівняння мали НпІМТ із 10 пацієнтів групи порівняння, що приймали участь у генетичному дослідженні, ми отримали наступні дані: мутація гену FTO мали 2 пацієнти, гетерозиготний тип наслідування 3. Необхідно відмітити, що всі пацієнти групи порівняння, що пройшли генетичне дослідження мали інтермітуючий перебіг БА.

У наведеній таблиці 2 видно, що у пацієнтів спостерігається певна тенденція щодо співвідношення між ІМТ та типом наслідування гену FTO, нами був проведений кореляційний аналіз та було встановлено, що ці показники мають прямий тісний зв'язок та за Пірсоном коефіцієнт кореляції склав $r=0,73$ (рис.1).

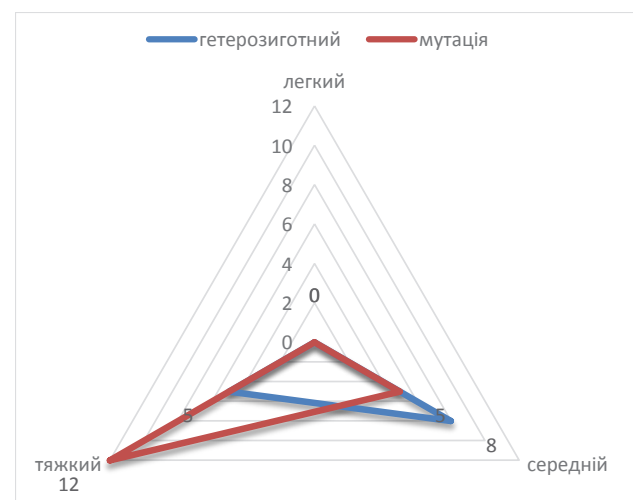


Рис. 1. Зв'язок між індексом маси тіла та поліморфізмом гену FTO у пацієнтів основної групи

При аналізі тяжкості перебігу БА та його взаємозв'язку з ІМТ було встановлено, що пацієнти з НадІМТ або ожирінням мали більш тяжкий перебіг БА, та тяжкість перебігу мала прямий тісний кореляційний зв'язок з ІМТ ($r=0,81$, $p<0,05$). Пацієнти ж НпІМТ мали більш легкий перебіг БА.

Таким чином, було визначено, що поліморфізм генів Toll-подібних рецепторів не є розповсюдженим у дослідницькій групі, та при гетерозиготному типу успадкування або гомозиготній мутації не мав впливу на перебіг БА у пацієнтів нашої когорти. Однак, було встановлено, що поліморфізм гену FTO має прямий тісний зв'язок з ІМТ, а той у свою чергу є опосередкованим обтяжливим фактором перебігу БА. Результати нашого дослідження є попередніми та вимагають подальшого дослідження.

Висновки з даного дослідження:

1. Бронхіальна астма є розповсюдженою та мультифакторним захворюванням, а така коморбідна патологія, як надмірна маса тіла або ожиріння є обтяжливою для перебігу захворювання.

2. Виявлено, що поліморфізм гену Toll-подібних рецепторів, а саме TLR 4 у популяції пацієнтів, що були включені до нашого дослідження були без мутацій, та мали нормальний розподіл алелів. Дослідження гену TLR 2 ми різні результати щодо поліморфізму та не мав кореляційний зв'язок з тяжкістю перебігу бронхіальної астми.

3. При дослідженні гену FTO було діагностовано, що серед пацієнтів з НадІМТ або ожирінням 10,1% пацієнтів мають гомозиготний тип успадкування 53,3% гетерозиготний та 36,6% мутацію та була встановлена залежність між індексом маси тіла та тяжкістю перебігу ($\rho=0,81$, $p<0,05$) та між індексом маси тіла та поліморфізмом гену FTO ($r=0,73$, $p<0,05$), можливо цей фактор може бути опосередковано обтяжливим для перебігу бронхіальної астми.

4. Не було виявлено, що поєднана геномна асоціація поліморфізмів генів TLR 2, TLR 4 и FTO має вплив на перебіг бронхіальної астми.

Список літератури:

1. Масштабы распространения астмы. *Всемирная организация здравоохранения*. URL: <http://www.who.int/respiratory/asthma/scope/ru>
2. Lung penetration and patient adherence considerations in the management of asthma / D.M. Hyde et al. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2009. Vol. 124. P. 72.
3. Small airways function and molecular markers in axhaled air in mild asthma / S. Battaglia et al. *Thorax*. 2005. Vol. 60, N 8. P. 639–644.
4. Janeway K. *Immunobiology*. 2007. P. 40–53.
5. Innate immune responses to rhinovirus are reduced by the high-affinity IgE receptor in allergic asthmatic children / S.R. Durrani et al. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2012. Vol. 130, N 2. P. 489–495.
6. Mycoletodonoideis aitchisonii suppresses asthma via Th2 and Th1 cell regulation in an ovalbumin-induced asthma mouse model / S.Y. Lee et al. *Molecular medicine reports*. 2018. Vol. 17, N 1. P. 11–20.
7. Novel type of vaccine with a combination of Toll like receptor agonists–TLR 1/2, 4, 5/6, 9 / N.B. Egorova et al. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii, i immunobiologii*. 2011. Vol. 4. P. 40–46.
8. Holgate S.T. Innate and adaptive immune responses in asthma. *Nature medicine*. 2012. Vol. 18, N 5. P. 673–683.
9. Сепиашвили Р.И., Балмасова И.П. Естественные киллеры и биогенные амины: паракринная регуляция в иммунной системе. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2005. Т. 91, № 8. P. 927.
10. Сепиашвили Р.И. Физиология иммунной системы. М.: Медицина-Здоровье, 2015. 352 с.
11. Malik V.S., Willett W.C., Hu F.B. Global obesity: trends, risk factors and policy implications. *Nat. Rev. Endocrinol*. 2013. Vol. 9. P. 13–27.
12. Pradeepan S., Garrison G., Dixon A.E. Obesity in Asthma: Approaches to Treatment. *Current allergy and asthma reports*. 2013. Vol. 13, N 5. P. 434–442.
13. Impact of obesity on the severity and therapeutic responsiveness of acute episodes of asthma / K.H. Yeh et al. *The Journal of asthma*. 2011. Vol 48, N 6. P. 546–552.
14. Overweight/obesity and risk of seasonal asthma exacerbations / M. Schatz et al. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*. 2013. Vol. 1, N 6. P. 618–622.
15. Variation in FTO contributes to childhood obesity and severe adult obesity / C. Dina, D. Meyre, S. Gallina et al. *National Genetic*. 2007. Vol. 39. P. 724–726.
16. Genome-wide association scan shows genetic variants in the FTO gene are associated with obesity-related traits / A. Scuteri, S. Sanna, W.M. Chen, et al. *PLoS Genetic*. 2007. Vol. 3. P. e115.
17. Frayling T.M., Timpson N.J., Weedon M.N. et al. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity *Science*. 2007. Vol. 316. P. 889–894.
18. Peters T., Ausmeier K., Rüther U. Cloning of Fatso (Fto), a novel gene deleted by the Fused toes (Ft) mouse mutation. *Mamm. Genome* 1999. Vol. 10. P. 983–986.
19. Programmed cell death is affected in the novel mouse mutant Fused toes (Ft) / F. VandeHoeven, T. Schimmang, A. Volkmann et al. *Development*. 1994. P. 120. P. 2601–2607.
20. Jacobsson J.A., Schiöth H.B., Fredriksson R. The impact of intronic single nucleotide polymorphisms and ethnic diversity for studies on the obesity gene FTO. *Obes. Rev*. 2012. Vol. 13. P. 1096–1109.
21. Association between common variation at the FTO locus and changes in body mass index from infancy to late childhood: the complex nature of genetic association through growth and development / U. Sovio, D.O. Mook Kanamori, N.M. Warrington, et al. *PLoS Genet*. 2011. Vol. 7. P. e1001307.

References:

1. Masshtaby rasprostraneniya astmy [The scope of asthma morbidity]. *Vsemirnaya organizatsiya zdrabokhraneniya*. The world Health Organization. URL: <http://www.who.int/respiratory/asthma/scope/ru>
2. Hyde D.M. et al. (2009). Lung penetration and patient adherence considerations in the management of asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 124, 72.
3. Battaglia S. et al. (2005). Small airways function and molecular markers in axhaled air in mild asthma. *Thorax*, 60(8), 639–644.

4. Janeway K. (2007). Immunobiology, 40–53.
5. Durrani S.R. et al. (2012). Innate immune responses to rhinovirus are reduced by the high-affinity IgE receptor in allergic asthmatic children. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 130(2), 489–495.
6. Lee S.Y. et al. (2018). Mycoleptodonoides aitchisonii suppresses asthma via Th2 and Th1 cell regulation in an ovalbumin-induced asthma mouse model. *Molecular medicine reports*, 17(1), 11–20.
7. Egorova N.B. et al. (2011). Novel type of vaccine with a combination of Toll like receptor agonists-TLR 1/2, 4, 5/6, 9. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii, i immunobiologii*, 4, 40–46.
8. Holgate S.T. (2012). Innate and adaptive immune responses in asthma. *Nature medicine*, 18(5), 673–683.
9. Sepiashvili R.I., Balmasova, I.P. (2005). Estestvennye killery ibiogennye aminy: parakrinnaya regulatsiya v immunnyy sisteme. [Natural killers and biogenic amines: paracrine regulation in the immune system] *Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal im I.M. Sechenova*. I.M. Sechenov Russian Physiological Journal, 91(8), 927.
10. Sepiashvili R.I. *Fiziologiya immunnyy sistemy*. [Immune System Physiology]. Moscow: Meditsina Zdorovye. 2015. 352 p.
11. Malik V.S., Willett W.C., Hu F.B. (2013). Global obesity: trends, risk factors and policy implications. *Nat. Rev. Endocrinol.*, 9, 13–27.
12. Pradeepan S., Garrison G., Dixon A.E. (2013). Obesity in Asthma: Approaches to Treatment. *Current allergy and asthma reports*, 13(5), 434–442.
13. Yeh K. H. et al. (2011). Impact of obesity on the severity and therapeutic responsiveness of acute episodes of asthma. *The Journal of asthma*, 48(6), 546–552.
14. Schatz M. et al. (2013). Overweight/obesity and risk of seasonal asthma exacerbations. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*, 1(6), 618–622.
15. Dina C., Meyre D., Gallina S. et al. (2007). Variation in FTO contributes to childhood obesity and severe adult obesity *National Genetic*, 39, 724–726.
16. Scuteri A., Sanna S., Chen W.M. et al. (2007). Genome-wide association scan shows genetic variants in the FTO gene are associated with obesity-related traits. *PLoS Genetic.*, 3, e115.
17. Frayling T.M., Timpson N.J., Weedon M.N. et al. (2007). A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science*, 316, 889–894.
18. Peters T., Ausmeier K., Rüther U. (1999). Cloning of Fatso (Fto), a novel gene deleted by the Fused toes (Ft) mouse mutation. *Mamm. Genome*, 10, 983–986.
19. VandeHoeven F., Schimmang T., Volkmann A., Mattei M.G., Kyewski B., Rüther U. (1994). Programmed cell death is affected in the novel mouse mutant Fused toes (Ft), *Development*, 120, 2601–2607.
20. Jacobsson J.A., Schiöth H.B., Fredriksson R. (2012). The impact of intronic single nucleotide polymorphisms and ethnic diversity for studies on the obesity gene FTO *Obes. Rev.*, 13, 1096–1109.
21. Sovio U., Mook Kanamori D.O., Warrington N.M. et al. (2011). Association between common variation at the FTO locus and changes in body mass index from infancy to late childhood: the complex nature of genetic association through growth and development. *PLoS Genet.*, 7, e1001307.