

О. О. Речкіна, Н. Г. Горovenko, В. О. Стриж, Л. Б. Ярошук, В. П. Костроміна, З. І. Россоха, С. П. Кир'яченко, А. С. Дорошенкова
ПРОГНОЗУВАННЯ СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ ПЕРЕБІГУ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ
ЗА ГЕНЕТИЧНИМИ МАРКЕРАМИ У ДІТЕЙ

ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»
 Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика
 ДЗ «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України»

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ ПО ГЕНЕТИЧЕСКИМ МАРКЕРАМ
У ДЕТЕЙ

Е. А. Речкина, Н. Г. Горovenko, В. А. Стриж, Л. Б. Ярошук, В. П. Костроміна, З. И. Россоха, С. П. Кирьяченко, А. С. Дорошенкова
 Резюме

В Украине распространенность бронхиальной астмы (БА) среди детей колеблется от 5 до 22 %, ежегодно возрастает частота фатальных исходов БА. Известно, что БА имеет полигенную природу, а начало ее манифестации и особенности клинического течения реализуются вследствие взаимодействия генетических факторов с факторами внешней среды.

Цель исследования — разработать способ прогнозирования степени тяжести течения БА у детей путем определения генотипов по генам ферментов детоксикации ксенобиотиков второй фазы и сердечно-сосудистого тонуса и установления особенностей взаимодействия между ними.

Материал и методы. В исследование включили 107 детей, больных БА, в том числе у 29,9 % диагностировали тяжелую степень течения, у 51,4 % — среднетяжелую, а у 18,7 % — легкую. Все дети прошли полный комплекс обследования и получили лечение согласно официальным национальным и международным стандартам; дополнительно проводили генетические исследования.

Результаты. Установили характер взаимодействия между генотипами по генам GSTM1, GSTP1, AT2R1 и ACE. Определили, что при наличии комбинации генотипов AT2R1-1166CC и ACE-DD / или AT2R1-1166CC и GSTM1-делеция / или AT2R1-1166CC, ACE-DD и GSTM1-делеция прогнозируют тяжелую степень течения БА, а при выявлении комбинации генотипов GSTP1-AG и ACE-ID — среднетяжелую степень.

Выводы. Предложенный способ дает возможность в кратчайшие сроки определять риск тяжелого течения бронхиальной астмы, поскольку выполняется в течение 12 часов, а также позволяет своевременно оказывать детям квалифицированную и индивидуализированную медицинскую помощь, которая в результате приведет к улучшению структуры клинических форм бронхиальной астмы, снизит риск инвалидизации и фатального завершения болезни.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, степень тяжести, прогнозирование, полиморфизм генов.

Укр. пульмонолог. журнал. 2016, № 4, С. 28–32.

Речкіна Олена Олександрівна
 ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»
 Завідувачка відділення дитячої пульмонології та алергології
 Доктор мед. наук
 Тел.: 38 044 270-35-44, rechkina@ifp.kiev.ua

GENETIC MARKERS FOR PREDICTION
OF ASTHMA SEVERITY
IN CHILDREN

O. O. Rechkina, N. G. Horovenko, V. A. Strizh, L. B. Yaroshchuk, V. P. Kostromina, Z. I. Rossokha, S. P. Kiryachenko, A. S. Doroshenkova
 Abstract

The prevalence of asthma among children in Ukraine ranges within 5–22 %. Asthma mortality increases annually. Asthma is a multifactorial disease which is caused by genetic and environmental factors.

Aim. To develop a method for predicting of asthma severity in children by determining phase II xenobiotic detoxification enzyme genotypes and cardiovascular tone genes and their interactions.

Materials and methods. 107 children with varying severity of asthma were examined: 29,9% — severe, 51,4% — moderate, and 18,7% — mild. All children underwent complete examination and were treated according to official national and international standards. Genetic testing was also performed.

Results. The polymorphisms of GSTM1, GSTP1, AT2R1, ACE genes and characteristics of their interaction were determined. It was revealed that combinations AT2R1-1166CC and ACE-DD / or AT2R1-1166CC and GSTM1 deletion / or AT2R1-1166CC, ACE-DD and GSTM1 deletion predicted severe asthma; while GSTP1-AG and ACE-ID combination — moderate asthma.

Conclusions. Current method allows to predict quickly a severe asthma in children. Its results become available in 12 hours and help to provide quality and timely care to children, improving asthma outcomes and reducing disability and mortality of the disease.

Key words: asthma, children, severity, prognosis, gene polymorphism.

Ukr. Pulmonol. J. 2016; 4: 28–32.

Olena A. Rechkina
 SO «National institute of phthisiology and pulmonology named after F. G. Yanovski NAMS of Ukraine»
 Chief of children pulmonology and allergology department
 Doctor of medicine
 Tel.: 38 044 270-35-44, rechkina@ifp.kiev.ua

Бронхіальна астма (БА) — це поширене та тяжке алергічне захворювання, яке впродовж багатьох років складає одну з найактуальніших проблем клінічної педіатрії. На БА страждає від 4 до 10 % населення земної кулі, а серед дітей число хворих на БА сягає 10–15 % [11, 5]. В Україні, за даними уніфікованих досліджень ISAAC

(International Study of Asthma and Allergies in Childhood), поширеність БА серед дітей коливається від 5 до 22 % [7].

Особливо невтішним за останні роки є зростання частоти фатальних наслідків БА, у тому числі серед дітей. Групу ризику щодо несприятливого прогнозу становлять переважно хворі на тяжкі форми захворювання [3, 8].

Відомо, що початок манифестації БА та особливості її клінічного прояву реалізуються внаслідок взаємодії генетичних факторів із чинниками зовнішнього середо-

вища. Нині встановлено понад 20 генів, які асоційовані з atopією, та більше 100 кандидатних генів, пов'язаних з БА. Дослідження впливу генетичних факторів на формування БА та її фенотип показало їх значну гетерогенність [10]. Тому, враховуючи поліфакторність патогенезу та варіабельність перебігу БА, «генетична сітка» якої досить складна, дослідження нових підходів до прогнозування ступеня тяжкості даного захворювання набуває вагомого значення.

У світових дослідженнях показано, що суттєву роль у захисті легень від токсичних продуктів відіграють ферменти системи біотрансформації ксенобіотиків [1, 2]. Дисбаланс між здатністю організму знешкоджувати ксенобіотики та їх надходження в організм може спричинити небажані наслідки — порушення гомеостазу та накопичення токсичних речовин. Завданням ферментів другої фази детоксикації є перетворення токсичних, переважно водонерозчинних метаболітів, у нетоксичні водорозчинні похідні, які, за допомогою внутрішніх органів, вільно виводяться з організму. Група генів, що кодує синтез ферментів другої фази детоксикації представлена суперсім'єю глутатіон-S-трансфераз (GSTT1, GSTM1, GSTP1) та N-ацетилтрансферазою 2 (NAT2), висока їх концентрація після народження спостерігається в усіх органах та тканинах людського організму, особливо в легенях.

Пошук способів прогнозування розвитку та тяжкості перебігу БА на фоні atopічного дерматиту у дітей проводили О. В. Тяжка та Ю. О. Савенко (2012). Автори на основі вивчення делеційного поліморфізму генів GSTT1, GSTP1 і GSTM1 серед 50 дітей, хворих на БА та atopічний дерматит, встановили, що 81 % із них має мутації в досліджуваних генах, а 57,9 % із ускладненою за atopією спадковістю та 37,5 % без проблем алергоанамнезу — делеційний поліморфізм гену GSTM1. У хворих на БА середньої тяжкості значно вищою виявлена частота делеційного поліморфізму гену GSTM1 у порівнянні з хворими з легким перебігом захворювання (відповідно 85,7 % і 15,4 %), що, на думку авторів, свідчить про прямо пропорційну залежність тяжкості клінічного перебігу від кількості структурних змін у генах групи глутатіон-S-трансферази [6].

Проте, як відомо, БА має полігенну природу, у патогенезі якої задіяні гени різних патогенетичних ланок, які, як відомо, здатні змінюватись під впливом інших генів і модифікуючих факторів зовнішнього середовища. Тому, необхідно досліджувати гени різних груп і вивчати наслідки їх взаємодій — стан ентропії геносфери, як міри випадкових змін генетичної системи, що виникає в результаті процесів реплікації, рекомбінації, мутацій, асоціацій тощо.

Виходячи з вищевикладеного, поставили за мету розробити спосіб прогнозування ступеня тяжкості перебігу БА у дітей за результатами визначення генотипів за генами ферментів детоксикації ксенобіотиків другої фази та серцево-судинного тонуусу і встановлення особливостей взаємодії поміж ними.

Матеріал та методи

У дослідження включено 107 дітей, хворих на БА, із яких у 32 діагностували тяжкий ступінь перебігу БА, у 55 — середньотяжкий, а в 20 — легкий, що складало (29,9 ±

5,4) %, (51,4 ± 7,1) % та (18,7 ± 4,2) % відповідно. Група дітей із легким ступенем перебігу БА була групою порівняння. Ступінь тяжкості перебігу БА визначали згідно вимог, затверджених наказом МОЗ України № 868 від 08.10.2013 р. [4]. Всі діти проходили повний комплекс обстеження та отримували лікування відповідно до офіційних державних і міжнародних стандартів. Усі дослідження узгоджені та схвалені етичним комітетом інституту. Всі пацієнти обстежувалися після отримання інформованої згоди від дитини та/або її батьків у відповідності до вимог GCP IHC (Good Clinical Practice, International Council for Harmonisation — Належна клінічна практика, що затверджена на Міжнародній конференції з гармонізації) з дотриманням правил безпеки здоров'я досліджуваних і збереження прав пацієнтів. Порушення морально-етичних норм під час проведення дослідження не було. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Асоціації генотипів та їх зв'язок зі схильністю до розвитку різних ступенів тяжкості перебігу БА оцінювали за значенням співвідношення шансів (OR — odds ratio) та 95 % довірчим інтервалом (CI — confidence interval) з використанням Odds ratio calculator (http://www.medcalc.org/calc/odds_ratio.php).

Результати генотипування у пацієнтів з різним ступенем тяжкості перебігу БА порівнювали за допомогою бінарної логістичної регресії (програма SPSS_17.0). Аналіз міжгенної взаємодії при різних ступенях тяжкості астми проводили на основі біоінформатичного методу мультифакторної просторової редукції Multifactor-Dimensionality Reduction з обрахуванням потенціалів предикції — програма MDR [9].

Робота виконана за кошти держбюджету в межах наукової теми «Розробити критерії прогнозування перебігу бронхіальної астми у дітей» (шифр А.13.06) на базі відділення дитячої пульмонології та алергології.

Результати та обговорення

Вивчено розподіл частот генотипів за генами ферментів детоксикації ксенобіотиків другої фази в групах дітей із різним ступенем тяжкості БА. Встановлено, що генотип GSTP1-GG мала незначна кількість дітей і він не мав зв'язку з тяжким ступенем перебігу захворювання ($\chi^2 = 0,03$, $p = 0,86$, OR = 0,59, 95 % CI (0,11–3,24)).

В осіб із легким ступенем перебігу БА генотип GSTP1-AA спостерігався майже вдвічі частіше, порівняно з тяжким перебігом захворювання ($p < 0,05$).

При астмі середньотяжкого ступеня частота генотипу GSTP1-AG зростала вдвічі ($\chi^2 = 1,78$, $p = 0,18$, OR = 2,67, 95 % CI (0,79–9,04)) та продовжувала збільшуватись при тяжкому її перебігу ($\chi^2 = 5,22$, $p = 0,02$, OR = 5,14, 95 % CI (1,4–18,86)), що може бути критерієм прогнозу, починаючи вже з середньотяжкого ступеня. Для генотипу GSTM1-делеція встановлена дещо інша динаміка: при середньотяжкому перебігу астми $\chi^2 = 1,43$, $p = 0,23$, OR = 2,32, 95 % CI (0,74–7,29). Для GSTM1-алель — $\chi^2 = 1,43$, $p = 0,23$, OR = 0,43, 95 % CI (0,14–1,35).

У дітей із тяжким ступенем перебігу БА, на відміну від осіб із легким ступенем, виявлено асоціацію з генотипом GSTM1-делеція ($\chi^2 = 3,69$, $p = 0,05$, OR = 3,86, 95 % CI (1,13–13,19)). Генотип GSTM1-алель при цьому зустрічався

майже вдвічі рідше ($\chi^2 = 3,69$, $p = 0,05$, $OR = 0,26$, 95 % CI (0,08–0,89)). Тобто, генотип GSTM1-делеція може бути задіяним у регулюванні тяжкого ступеня перебігу БА у дітей, а GSTM1-алель — легкого, що співпадає з даними прототипу. Статистично значимої різниці за геном GSTT1 при різних ступенях тяжкості перебігу БА виявлено не було.

Щодо розподілу генотипів за генами серцево-судинного тонусу AT2R1 та ACE, то генотип AT2R1-1166AA в 2,4 рази частіше зустрічався серед дітей із легким ступенем перебігу БА у порівнянні із тяжким ($\chi^2 = 7,77$, $p = 0,01$, $OR = 0,15$, 95 % CI (0,04–0,53)), а генотип AT2R1-1166CC з'являвся в дітей із середньотяжким ступенем перебігу БА (5,5 %, $\chi^2 = 0,16$, $p = 0,69$) та суттєво зростав при тяжкому ступені, сягаючи 25,0 %, при повній відсутності такого генотипу при легкому ступені перебігу хвороби ($\chi^2 = 4,14$, $p = 0,04$). Майже вдвічі зростала частота генотипу AT2R1-1166AC при середньотяжкому ступені ($\chi^2 = 1,43$, $p = 0,23$, $OR = 2,32$, 95 % CI (0,74–7,29)) і зберігалась в осіб із тяжким ступенем перебігу БА.

Генотипи ACE-DD та ACE-ID мала більшість дітей, причому ця частота зростала в 1,5 рази вже при середньотяжкому ступені ($\chi^2 > 3,84$, $p < 0,05$). Генотип ACE-DD спостерігався переважно при середньотяжкому та тяжкому перебігу БА –32,7 % ($\chi^2 = 4,59$, $p = 0,032$, $OR = 9,24$, 95 % CI (1,15–74,6)) та 34,4 % ($\chi^2 = 4,44$, $p = 0,04$, $OR = 9,95$, 95 % CI (1,17–84,51)) відповідно проти 5,0 % при легкому ступені. Генотип ACE-II в 2,5 рази переважав у дітей із легким перебігом, порівняно з середньотяжким ($\chi^2 = 4,25$, $p = 0,039$, $OR = 0,27$, 95 % CI (0,09–0,83)). Тобто, на ризик тяжкого перебігу БА у дітей впливає генотип ACE-DD. При цьому, наявність комбінації GSTM1-алель та AT2R1-AA вказує на протективну дію даних генотипів до тяжких форм БА у дітей ($\chi^2 = 15,69$, $p = 0,001$).

Поліморфізм за окремими генами не дозволяє прогнозувати різні ступені тяжкості перебігу БА. У патогенезі кожного захворювання бере участь багато різних функ-

ціонально взаємопов'язаних генів. Поряд із головними генами, які провокують захворювання, завжди присутні інші, другорядні гени-модифікатори, ідентифікація яких особливо важлива при вивченні мультифакторних захворювань, таких, як бронхіальна астма. З приводу цього було проаналізовано взаємодію досліджуваних генів і їх можливі комбінації.

Для оцінки впливу міжгенної взаємодії досліджуваних генів на формування тяжкості перебігу БА у дітей було використано метод мультифакторної просторової редукції з обчисленням потенціалів предикції.

Коефіцієнт перехресної перевірки в групі тяжкого ступеня перебігу БА виявився найвищим та визначив статистичну значимість для найкращих моделей, якими були одно- (AT2R1), дво- (AT2R1/ACE та AT2R1/GSTM1) та трикомпонентні моделі (AT2R1/ACE/GSTM1), що включали поліморфні варіанти генів серцево-судинного тонусу та системи детоксикації ксенобіотиків. Вони мали 100 % відтворюваність (10 / 10) та високу точність прогнозування розвитку тяжкого ступеня БА — більше 71 %, що вказує на суттєву роль даних генів у перебігу захворювання. Трикомпонентна модель, що включала комбінації генів GSTP1/GSTT1/GSTM1 мала недостатню точність та 90 % відтворюваність, що мало інформативно для прогнозування.

Як видно з рисунку 1, у групі дітей із тяжким ступенем перебігу БА встановлено тісний зв'язок (синергічну взаємодію) для генів AT2R1 і ACE (товста безперервна лінія), ентропія яких складала 19,06 % та 9,93 % і зростала при сукупній дії на 5,81 %. Для генів AT2R1 і GSTM1 також встановлено взаємозв'язок (ентропія гену GSTM1 складала 6,99 %), але меншої сили (тонка безперервна лінія) — їх синергічна взаємодія сягала 0,08 %.

Отже, як видно з графічного зображення рис. 1 та раніше отриманих статистичних результатів, найбільш значимим прогностичним маркером розвитку у дітей БА

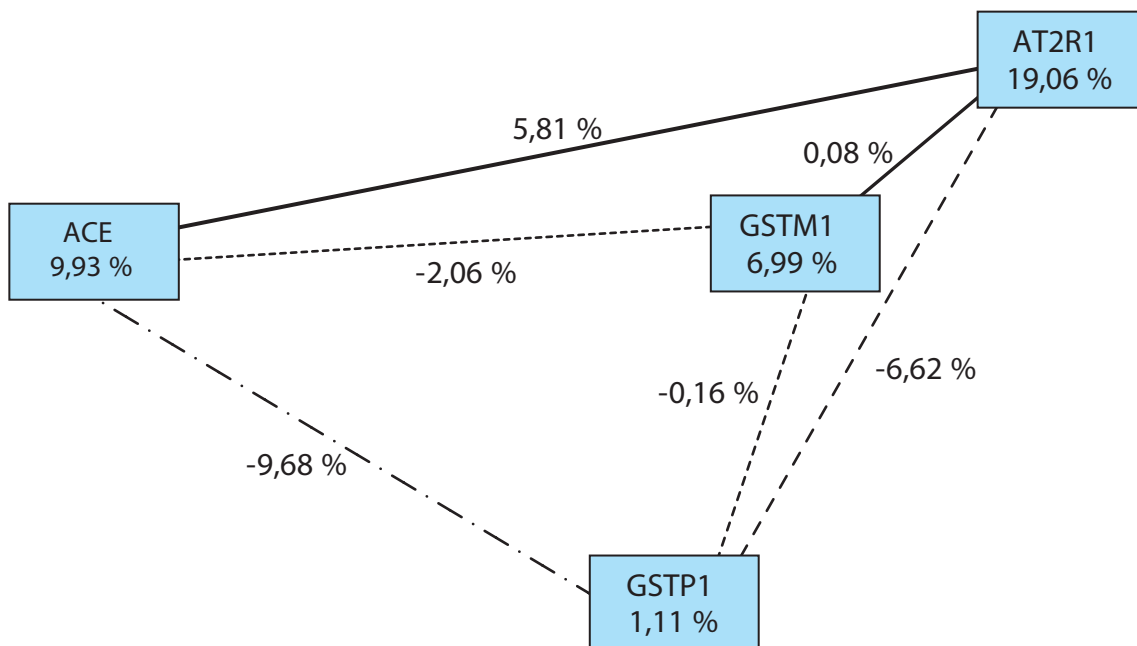


Рис. 1. Дендрограма ген-генної взаємодії у дітей із тяжким ступенем перебігу бронхіальної астми.

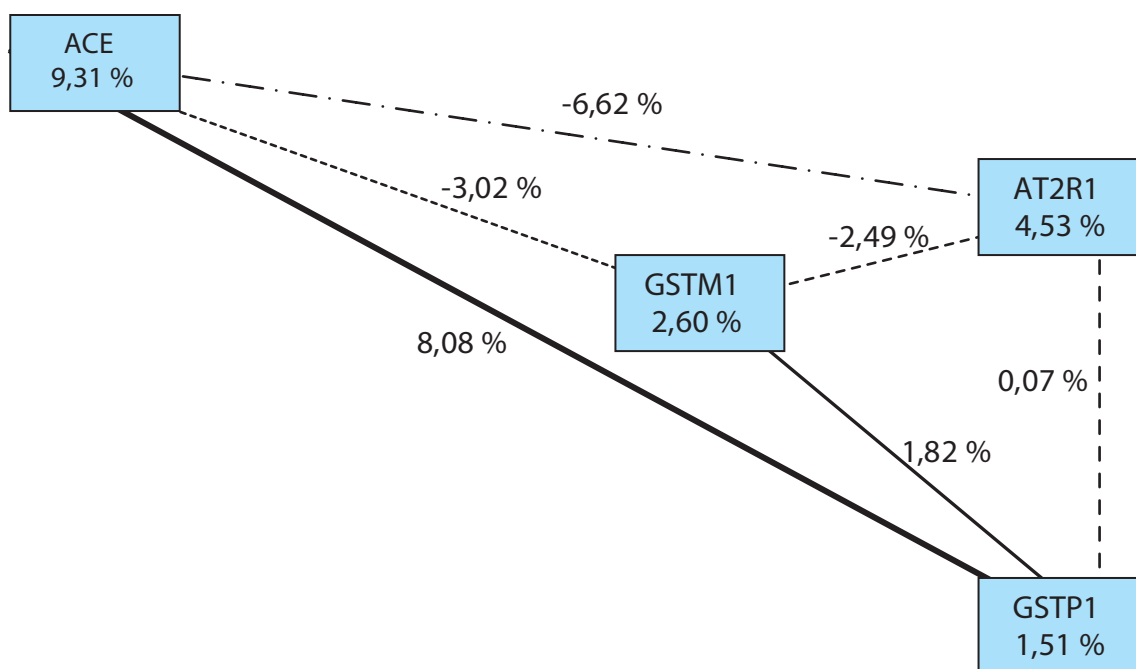


Рис. 2. Дендрограма ген-генної взаємодії у дітей із середньотяжким ступенем перебігу бронхіальної астми.

із перебігом тяжкого ступеня був поліморфізм гену AT2R1, іншими маркерами виявилися поліморфізми генів ACE та GSTM1.

Для групи дітей із середньотяжким ступенем перебігу БА також була побудована модель ген-генної взаємодії з обчисленням потенціалів предикції. Коефіцієнт перехресної перевірки був найвищим та визначив статистичну вірогідність для найкращої моделі, якою була двокомпонентна модель, що включала гени — GSTP1 та ACE. Точність даної моделі склала 76,14 %.

Результат оцінки впливу міжгенної взаємодії на розвиток середньотяжкого ступеня перебігу БА у дітей зображено на рис. 2.

Як видно з графічного зображення на рис. 2, при середньотяжкому ступені перебігу БА у дітей синергічну взаємодію встановлено для генів ACE та GSTP1 (товста безперервна лінія), ентропія яких складала відповідно 9,31 % та 1,51 % і зростала при їх сукупній дії на 8,08 %. Більш слабкий синергічний взаємозв'язок виявлено для генів GSTM1 та GSTP1 (тонка безперервна лінія), ентропія яких складала відповідно 2,60 % та 1,51 %, але комбінації даних генів не були статистично значимими ($p > 0,05$). Підвищений показник ентропії встановлено для гена AT2R1 — 4,53 % який, мав негативний взаємозв'язок (штриховані лінії) з іншими генами, що свідчить про відсутність їх взаємодії.

Отже, проведене дослідження показало перспективу для вчасного індивідуального прогнозування ступеня тяжкості перебігу БА та формування серед дітей диспансерних груп ризику тяжкого перебігу захворювання. Ризик ступеня тяжкості перебігу БА у дітей визначається за результатами виявлення несприятливих генотипів — поліморфізму генів GSTM1, GSTP1,

наслідком яких може бути повна відсутність здатності виробляти відповідний фермент з нормальним рівнем активності, а також на основі встановлення поліморфізму генів AT2R1, ACE та аналізу їх комбінацій, наслідком чого є зсуви в клітинному гомеостазі, в регуляції функціонального стану ендотелію судин та тонуусу дихальних м'язів.

Проведення додаткового коригуючого пермутаційного тесту MDR.pt підтвердило вірогідність отриманих результатів ($p < 0,05$).

Висновки

Прогноз ступеня тяжкості перебігу БА у дітей визначають генотипи за генами AT2R1, ACE, GSTM1, GSTP1.

Тяжкий ступінь перебігу БА детермінується взаємодією генотипів за генами AT2R1, GSTM1, ACE. При цьому, клінічно проявлений тяжкий ступінь перебігу БА у дітей залежить, переважним чином, від наявності таких комбінацій генотипів, як: AT2R1-1166CC і ACE-DD; AT2R1-1166CC і GSTM1-делеція; AT2R1-1166CC, ACE-DD і GSTM1-делеція.

Середньотяжкий ступінь перебігу БА детермінується взаємодією генотипів за генами GSTP1 і ACE. Критерієм прогнозування середньотяжкої БА можуть бути комбінації генотипів GSTP1-AG і ACE-ID.

Ідентифікація генотипів виконується в короткий термін — протягом 12 годин, що дає можливість швидко встановлювати ризик тяжкого перебігу бронхіальної астми і надавати дітям не лише кваліфіковану, але й індивідуалізовану допомогу, що врешті призведе до поліпшення структури клінічних форм бронхіальної астми, знизить ризик інвалідизації та фатальних наслідків хвороби.

ЛІТЕРАТУРА

- Алимова, Ю. Б. Инновационный подход к диагностике фенотипов бронхиальной астмы у детей на основании изучения полиморфизма генов системы детоксикации ксенобиотиков [Текст] / Ю. Б. Алимова, Л. А. Желенина, А. Н. Галустян // ИнВестРегион. — 2012. — № 2. — С. 87–93.
- Иващенко, Т. Э. Генетические факторы предрасположенности к бронхиальной астме [Текст] / Т. Э. Иващенко [и др.] // Генетика. — 2001. — Т. 37, № 1. — С. 107–111.
- Коростовцев, Д. С. Смертность при бронхиальной астме у детей. Материалы по Санкт-Петербургу за 24 года [Текст] / Д. С. Коростовцев, И. В. Макарова // Аллергология. — 1999. — № 1. — С. 19–26.
- Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Бронхіальна астма у дітей [Текст]: наказ МОЗ України № 868 від 08.10.2013. — Київ. — 54 с.
- Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» [Текст] / Российское респираторное общество; 4-е изд., перераб. и доп. — Москва: Оригинал-макет, 2012. — 108 с.
- Тяжка, О. В. Нові можливості в прогнозуванні розвитку та тяжкості перебігу atopічного дерматиту та бронхіальної астми у дітей [Текст] / О. В. Тяжка, Ю. О. Савенко // Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии. — 2012. — Т. 2, № 2. — С. 17–20.
- Уманець, Т. Р. Фактори ризику формування бронхіальної астми у дітей [Текст] / Т. Р. Уманець, В. Ф. Лапшин // Здоров'я України. — листопад, 2013. — С. 12–13.
- Barger, L. V. Further investigation into the recent increase in asthma death rates: a review of 41 asthma death in Oregon in 1983 [Text] / L. V. Barger, A. S. Volmer, R. W. Felt, A. S. Buist // *Ann. Allergy*. — 1988. — Vol. 60. — P. 31–39.
- Chung, Y. Odd's ratio based multifactor-dimensionality reduction method for detecting gene-gene interactions [Text] / Y. Chung, S. Y. Lee, R. C. Elston // *Bioinformatics*. — 2007. — Vol. 23. — № 1. — P. 71–76.
- Gorovenko, N. G. Antioxidant gene polymorphism and susceptibility to bronchial asthma in rural and urban areas in Ukraine [Text] / N. G. Gorovenko, M. Ebrahimi, S. V. Podolskaya // *European Respiratory Journal*. — 2005. — Vol. 26, Suppl. 49. — P. 141.
- Pearce, N. Asthma and allergies in childhood (ISAAC) symptoms: phase III of the International Study of Worldwide trends in the prevalence of asthma [Text] / N. Pearce [et al.] // *Thorax*. — 2007. — Vol. 62. — P. 757–765.

REFERENCES

- Alimova YuB, Zhelenina LA, Galustyan AN. *Innovatsionnyy podkhod k diagnostike fenotipov bronkhialnoy astmy u detey na osnovanii izucheniya polimorfizma genov sistemy detoksikatsii ksenobiotikov* (An innovative approach to the diagnosis of phenotypes of asthma in children on the basis of the study of gene polymorphisms of xenobiotic detoxification system). *InVestRegion*. 2012;No 2:87–93.
- Ivashchenko TE, et al. *Geneticheskiye faktory predispozhenosti k bronkhialnoy astme* (Genetic factors predisposing to asthma). *Genetika*. 2001;1(37):107–111.
- Korostovtsev DS, Makarova IV. *Smertnost pri bronkhialnoy astme u detey. Materialy po Sankt-Peterburgu za 24 goda* (The mortality rate for bronchial asthma in children. Materials for St. Petersburg in 24 years). *Allergologiya*. 1999;No 1:19–26.
- Unifikovannyi klinichnyy protokol pervynnoyi, vtorynnoyi (spetsializovannoyi) medychnoyi dopomogy "Bronkhialna astma u ditey"*. *Nakaz MOZ Ukrainy № 868 vid 08.10.2013* (Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) medical care «Asthma in children» Decree of MOH of Ukraine № 868 from 08.10.2013). Kyiv;54 p.
- Natsionalnaya programma "Bronkhialnaya astma u detey. Strategiya lecheniya i profilaktika"* (National program "Bronchial asthma in children. Strategy of treatment and prevention"). *Rossiyskoye respiratornoye obshchestvo; 4-ye izdaniye, pererabotannoye i dopolnennoye*. Moskva: Original-Maket. 2012;108 p.
- Tyazhka OV, Savenko YuO. *Novi mozhlyvosti v prognovuzanni rozvytku ta tyazhkosti perebigu atopichnogo dermatytu ta bronkhialnoyi astmy u ditey* (New features in predicting the development and severity of atopic dermatitis and asthma in children). *Mezhdunarodnyy zhurnal pediatrii, akusherstva i ginekologii*. 2012;No 2(2):17–20.
- Umanets TR, Lapshin VF. *Faktory ryzyku formyvannya bronkhialnoyi astmy u ditey* (Risk factors for the formation of asthma in children). *Zdorovya Ukrainy*. 2013;11:12–13.
- Barger LV, Volmer AS, Felt RW, Buist AS. Further investigation into the recent increase in asthma death rates: a review of 41 asthma death in Oregon in 1983. *Ann. Allergy*. 1988;60:31–39.
- Chung Y, Lee SY, Elston RC. Odd's ratio based multifactor-dimensionality reduction method for detecting gene-gene interactions. *Bioinformatics*. 2007;1(23):71–76.
- Gorovenko NG, Ebrahimi M, Podolskaya SV. Antioxidant gene polymorphism and susceptibility to bronchial asthma in rural and urban areas in Ukraine. *European Respiratory Journal*. 2005;26(49):141.
- Pearce N, et al.. Asthma and allergies in childhood (ISAAC) symptoms: phase III of the International Study of Worldwide trends in the prevalence of asthma. *Thorax*. 2007;62:757–765.