

УДК: 616.248-036-053.2:575.113.1

DOI: 10.15587/2313-8416.2015.51274

ЩОДО ЗНАЧЕННЯ ОКРЕМИХ ГЕНОТИПОВИХ ХАРАКТЕРИСТИК ДЛЯ ФОРМУВАННЯ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ ФІЗИЧНОЇ НАПРУГИ У ДІТЕЙ

© Л. А. Іванова

В роботі досліджено значення делеційного поліморфізму генів *GSTT1* та *GSTM1* та мутацій гену *eNOS* у формуванні лабільності бронхів у дітей, хворих на бронхіальну астму фізичної напруги. У дітей із бронхіальною астмою фізичного зусилля частіше виявляється «нульовий» генотип генів *GSTT1* та *GSTM1*, показники бронхоспазму найвищі у пацієнтів з генотипом *GSTT1delM1+*. У кожної другої дитини, хворої на бронхіальну астму, трапляються мутації гену *eNOS*

Ключові слова: діти, бронхіальна астма фізичної напруги, лабільність бронхів, гени глутатіонтрансферази, NO-синтази

Introduction. Exercise-induced bronchial asthma is a separate phenotype of bronchial asthma (BA) that defines an exercise-associated transitory obstruction of bronchial tubes, especially decrease of the forced expiration volume for 1 sec. (FEV1) by 10 % and more of an output quantity after the relevant bronchial provocation test. At the same time there is not sufficient elucidation of the role of genetic component especially *GSTT1* i *GSTM1* gene deletions and/or mutational polymorphism of *eNOS* gene in development of exercise-induced bronchial asthma in children.

Aim. To study the value of deletion (*GSTT1* and *GSTM1* genes) and mutational (*eNOS* gene) polymorphism in formation of bronchial tubes lability in children with exercise-induced bronchial asthma to optimize individual medioprophyllactic recommendations.

Materials and methods. During the study there were examined 102 school-aged children with BA in pulmo-allergology department of RSCH in Chernovtsy. To verify the exercise-induced bronchial asthma (EIBA) there was studied an exercise tolerance of patients and their bronchial tubes lability in the response to the dosed run and bronchomotor test with inhalation with 200 mkg of salbutamol. And the received results were represented as a bronchial tubes lability indicator (BTLI, %) and its components – bronchospasm index (BSI, %) and bronchodilation index (BDI, %). 2 clinical groups were formed in examination of children. The first (I, main) included 50 schoolchildren with EIBA and the comparative one (II group) – 52 children with BA without the signs of exercise-induced bronchospasm (EIBS).

Results of research. There was established that the “null” genotype of aforesaid genes is three times more often (10,0 % against 3,85 %, $P < 0,05$) in children with exercise-induced bronchial asthma and mutations of *eNOS* gene (GT, TT genotype) take place in every second children. There was detected that the highest bronchospasm indicators are in patients with *GSTT1delM1+* (ІБС 24,2 % genotype, BTLI 35,4 %), and bronchodilation ones – in children with *GSTT1+M1del* genotype (BDI 21,0 %, BTLI 39,3 %). At exercise-induced bronchial asthma the highest bronchial tubes lability indicators are in children without mutation of *eNOS* gene exactly at the expense of bronchodilation test with salbutamol (BDI 19,8 %, BTLI 40,0 %).

Conclusions. The “null” genotype of *GSTT1* and *GSTM1*, genes more often takes place in children with exercise-induced bronchial asthma and the highest bronchospasm indicators are in patients with *GSTT1delM1+* genotype. The mutations of *eNOS* gene (GT, TT genotypes) take place in every second child with bronchial asthma but the gene mutation has no essential influence of an intensity of bronchospasm at the same time decreasing the results of bronchomotor tests with salbutamol

Keywords: children, exercise-induced bronchial asthma, bronchial tubes lability, glutathione transferase genes, NO-synthases

1. Вступ

Згідно актуального наразі визначення, запропонованого у PRACTALL [1], бронхіальна астма фізичної напруги (БАФН) – це окремий варіант бронхіальної астми (БА), за якого визначається асоційована з фізичним навантаженням транзиторна обструкція бронхів, а поява її у дітей без БА визначається як «бронхоспазм» чи «бронхоконстрикція фізичної напруги» [2, 3]. Бронхоспазм фізичної напруги (БСФН) об'єктивно визначають як зниження об'єму форсованого видиху за 1с (ФОВ₁) на 10 % і більше від вихідної величини після відповідного бронхопровокаційного

тесту [4, 5]. Хоча найбільш частим тригером БАФН є інтенсивне та відносно тривале фізичне напруження, даному захворюванню властивий мультитригерний характер загострень, який перетворює перебіг БА у тяжчий [6]. Згідно цих авторів, наступними після фізичного навантаження тригерами БА виступають: метеорологічні чинники (32,9 %), ГРВІ чи вплив холоду (22,3 %), пилю рослин (19,0 %), епідермісу тварин (14,4 %), домашнього пилу (11,0 %), а також експозиція тютюнового диму (8,0 %). Водночас, підтвердженням ролі генетичної компоненти у розвитку БА як мультифакторного захворювання, є непоодинокі дані

[7, 8], що, зокрема, присвячені вивченню ролі делеційного поліморфізму генів, які кодують активність глутатіон-S-трансфераз для перебігу БА у дітей [9, 10].

Разом із тим, слід визнати, що патогенез фенотипу БАФН все ще вивчений недостатньо, що проявляється у невирішених питаннях діагностики та індивідуалізованих підходів до лікування. Дослідження значення делеційного (генів *GSTT₁* та *GSTM₁*) та мутаційного (гену eNOS) поліморфізму у формуванні лабільності бронхів дозволить розробити індивідуалізовані лікувально-профілактичні рекомендації для дітей, що хворіють на бронхіальну астму фізичної напруги.

2. Обґрунтування дослідження.

Бронхіальна астма фізичної напруги як окремих фенотипів захворювання визнається не усіма дослідниками. Це пояснюється тим, що (1) бронхоспазм, що викликаний фізичним навантаженням, взагалі вважається характерною особливістю бронхіальної астми; (2) у багатьох випадках саме хворі з бронхоспазмом фізичної напруги не звертаються за медичною допомогою; (3) використовуються різні діагностичні критерії бронхіальної астми фізичної напруги і методи виявлення бронхоспазму фізичного напруження; (4) медикаменти, які використовуються для лікування бронхіальної астми зазвичай є ефективними для профілактики та лікування БАФН. Усе це, напевно, призводить до того, що відносно БАФН у дітей частіше трапляється гіподіагностика, ніж завищення частоти даного варіанту захворювання [11]. Так, за даними [12] після проведеного комплексного обстеження БАФН виявили у 23 % школярів, хоча у 40 % з них діагноз бронхіальної астми був відсутнім. Використання якісних показників спірометрії і максимальної пікової швидкості видиху замість ФОВ₁ як критерію визначення БАФН, дозволило збільшити частоту її виявлення серед школярів, які страждають на бронхіальну астму, з 25 % до 30 % і 45 % відповідно [13].

Хоча патогенез обструкції бронхів у хворих на БАФН недостатньо вивчений, існує припущення, що він багато в чому забезпечується охолодженням і висушуванням слизової оболонки бронхів, що призводить до дегрануляції тучних клітин, вивільнення прозапальних медіаторів з еозинофілів і подразнення іритативних рецепторів [14]. Насамкінець, дані механізми бронхоспазму фізичної напруги призводять до запалення бронхів і пов'язаної з ним їх гіперсприйнятливості [15, 16].

Генетична основа бронхіальної астми і таких її характерних особливостей як атопія, запалення, гіперсприйнятливості бронхів, а також широкий спектр клінічних проявів в теперішній час не викликає сумнівів. Численні огляди наукової літератури з цього питання систематизують уявлення про гени-кандидати та модифікатори, а також їх локалізації в хромосомах та поліморфізм [17, 18]. Особливий інтерес в цьому контексті представляють такі «гени схильності» (гени зовнішнього середовища) як два суперсімейства генів, що кодують білки глутатіон-S-трансферазної активності (*GSTT₁* та *GSTM₁*) відомих, як

ензими II фази детоксикації ксенобіотиків. Обидва GST сімейства відіграють суттєву роль в захисті клітин від окисного стресу та токсичних хімічних речовин. Вони знешкоджують різноманітні електрофільні речовини, включаючи перекисні ліпіди, ДНК, метаболіти катехоламінів, які уторюються при пошкодженні клітин реактивними кисневими радикалами. Певний поліморфізм цих генів, особливо при втраті каталітичної активності (нульовий генотип), може асоціювати з підвищеною чутливістю до ксенобіотиків, що проявляється виникненням або модифікаціями різних захворювань, в тому числі і бронхіальної астми. Слід відмітити, що зниження динамічних показників вентиляційної функції легень у дітей з поліморфізмом вказаних генів визначається у всі періоди розвитку, в тому числі і внутрішньоутробно, що, ймовірно, зумовлено реалізацією ризику розвитку гіперсприйнятливості бронхів [19]. Все це в кінцевому рахунку сприяє розвитку бронхіальної астми [20, 21] та її фенотипів [22, 23] у дитячій популяції. Мутації генів NO-синтаз можуть також сприяти схильності до БА, оскільки визначають варіабельність продукції NO, що в якості сигнального месенджера задіяний в регуляцію біологічних процесів, включаючи і ГСБ [24, 25]. Водночас, наявність делецій в генах глутатіон-S-трансфераз та/або мутаційний поліморфізм гену eNOS можуть відігравати суттєву роль у формуванні лабільності бронхів у дітей, які хворіють на бронхіальну астму фізичної напруги, дослідженню якої присвячена представлена робота.

3. Мета роботи

Дослідити значення делеційного (генів *GSTT₁* та *GSTM₁*) та мутаційного (гену eNOS) поліморфізму у формуванні лабільності бронхів у дітей, які хворіють на бронхіальну астму фізичної напруги, для оптимізації індивідуалізованих лікувально-профілактичних рекомендацій.

4. Матеріали і методи

Для досягнення мети роботи у пульмоалергологічному відділенні ОДКЛ м. Чернівці обстежено 102 дитини шкільного віку, які хворіють на БА. З метою верифікації БАФН вивчали переносимість хворими фізичних навантажень, а також визначали лабільність бронхів у відповідь на дозований біг та бронхомоторну пробу з інгаляцією 200 мкг сальбутамолу [26, 27]. При цьому одержані результати виражали у вигляді показника лабільності бронхів (ПЛБ, %) та його компонентів – індексу бронхоспазму (ІБС, %) та індексу бронходилатції (ІБД, %). Провокаційну спірографічну пробу з дозованим фізичним навантаженням проводили за умови відміни препаратів, які могли змінити неспецифічну реактивність бронхів до непрямих (дозований біг) бронхоспазмогенних стимулів.

На підставі обстеження дітей сформовано 2 клінічні групи. До першої (I, основної) увійшли 50 школярів із діагнозом БАФН, а до складу групи порівняння (II групи) – 52 хворих на БА дітей без ознак бронхоспазму фізичної напруги (БСФН). Середній вік дітей

I клінічної групи становив 11,2±0,4 (95 % ДІ: 10,3–12,1) року. Серед них було 22 дівчинки (44,0 %) та хлопчиків – 28 (56,0 %). У сільській місцевості мешкали 27 дітей (54,0 %), а у міських поселеннях – 23 хворих (46,0 %). Середня тривалість захворювання становила 6,18±0,45 (95 % ДІ: 5,3–7,1) року.

У II клінічній групі дівчаток було 16 (30,8 %), а хлопчиків – 36 (69,3 %). Середній вік хворих II клінічної групи становив 12,02±0,46 (95 % ДІ: 11,1–12,9) року. У сільській місцевості проживало 25 дітей (48,1 %), а у містах – 27 хворих (51,9 %). Середня тривалість захворювання сягала 6,77±0,55 (95 % ДІ: 5,7–7,9) року. Наведені дані дають підстави вважати, що за основними клінічними характеристиками групи порівняння суттєво не відрізнялися, а отже були зіставлювані.

Генетичні дослідження по вивченню поліморфізму генів *GSTT₁*, *GSTM₁* та *eNOS* проводились у сертифікованій лабораторії кафедри молекулярної генетики та біотехнології Чернівецького національного університету ім. Ю. Федьковича з використанням методу полімеразно-ланцюгової реакції. Дослідження проведене у паралельних групах, сформованих за принципом простої випадкової вибірки методом «дослід-контроль». Обстеження проводилося у позаприступному періоді. Провокаційні спірографічні проби з дозованим фізичним навантаженням проводилися за умови відміни препаратів, які могли змінити неспецифічну реактивність бронхів до прямих (гістамін) та непрямих (дозований біг) бронхоспазмогенних стимулів.

5. Результати дослідження

З урахуванням даних літератури щодо участі генів *GSTT₁* та *GSTM₁* у реалізації оксидативного стресу в дихальних шляхах [28], вивчена частота їх делеційного поліморфізму у дітей груп порівняння (табл. 1).

Таблиця 1

Частота комбінацій поліморфізму *GSTT₁* та *GSTM₁* у дітей клінічних груп порівняння

Клінічні групи	Кількість хворих	Розподіл генотипів <i>GSTT₁</i> та <i>GSTM₁</i>							
		<i>T₁+M₁+</i>		<i>T₁del M₁+</i>		<i>T₁+M₁del</i>		<i>T₁del M₁del</i>	
		A	B	A	B	A	B	A	B
I група	50	21	42,0	9	18,0	15	30,0	5	10,0
II група	52	28	53,8	7	13,5	15	28,8	2	3,9
Рф		>0,05		>0,05		>0,05		<0,05	

Примітка: А – абсолютна кількість пацієнтів; В – % відсоток від загальної кількості пацієнтів

Нами також були вивчені показники лабільності бронхів у дітей I клінічної групи залежно від делеційного поліморфізму генів *GSTT₁* та *GSTM₁* (табл. 2).

Відома роль ендотеліальної *NO*-синтази у розвитку запальних процесів дихальних шляхів, а ген

eNOS має відношення до продукції монооксиду нітрогену у ранній фазі запалення, що призводить до релаксації судин та збільшення їх проникливості, а також сприяє синдрому «витікання». Виходячи з цього, представлялося доцільним вивчити частоту мутаційного поліморфізму даного гену в групах порівняння (табл. 3).

Таблиця 2

Показники лабільності бронхів у хворих на БАФН залежно від делеційного поліморфізму генів *GSTT₁* та *GSTM₁* (P±m)

Генотип	ІБС, %	ІБД, %	ПЛБ, %
<i>GSTT₁+M₁+</i>	21,0±2,44	10,1±2,16*	31,1±3,67
<i>GSTT₁-M₁+</i>	24,2±4,98	11,2±4,24*	35,4±5,64
<i>GSTT₁+M₁-</i>	18,4±0,9	21,0±2,72	39,3±2,86
<i>GSTT₁-M₁-</i>	19,4±1,7	12,8±4,92	32,1±4,83
Р	>0,05	–	>0,05

Примітка: * – P<0,05 відносно *GSTT₁+M₁-*

Таблиця 3

Частота генотипів *eNOS* у дітей клінічних груп порівняння

Клінічні групи	Кількість хворих, n	Розподіл генотипів <i>eNOS</i>					
		GG		GT		TT	
		A	B	A	B	A	B
I група	28	15	53,6	11	39,3	2	7,14
II група	22	10	45,5	8	36,4	4	18,2
Рф		>0,05		>0,05		<0,05	

Примітка: А – абсолютна кількість пацієнтів; В – % відсоток від загальної кількості пацієнтів

Результати дослідження показників лабільності бронхів у дітей, хворих на БАФН залежно від мутацій гену ендотеліальної *NO* синтази наведені в табл. 4.

Таблиця 4

Показники лабільності бронхів у хворих на БАФН залежно від мутацій гену *eNOS* (P±m)

Генотип	ІБС, %	ІБД, %	ПЛБ, %
GG	20,3±2,57	19,8±3,49	40,0±3,85
GT	20,1±2,49	11,7±1,23*	31,3±4,9
TT	21,5±5,5	12,0±1,3	33,5±5,5
Р	>0,05	–	>0,05

Примітка: * – P<0,05 відносно генотипу GG

Наведені вище результати обумовили доцільність вивчення показників діагностичної цінності окремих генотипових особливостей дітей у виявленні БАФН (табл. 5).

Таблиця 5

Діагностична цінність окремих генотипових характеристик у верифікації БАФН

Генотипові особливості	Діагностична цінність, % (95 % ДІ)				Відношення правдоподібності	
	Чутливість	Специфічність	Прогностична цінність		Позитивного результату	Негативного результату
			Позитивного результату	Негативного результату		
GSTT ₁ delM ₁ +	18,0 (11–27)	86,5 (78–92)	57,1 (38–74)	51,3 (43–59)	1,33	0,95
GSTT ₁ +M ₁ del	30,0 (21–40)	71,1 (61–80)	50,9 (37–64)	50,4 (42–59)	1,04	0,99
eNOS/GG	53,6 (43–64)	54,5 (44–64)	54,1 (44–64)	54,0 (44–64)	1,18	0,85
eNOS/GT	39,3 (29–49)	63,3 (53–73)	51,9 (40–64)	51,2 (42–60)	1,08	0,95

6. Обговорення результатів

Аналіз результатів дослідження частоти комбінацій поліморфізму *GSTT₁* та *GSTM₁* у дітей клінічних груп порівняння показав, що практично в кожній другій дитині, хворої на БА, визначався делеційний поліморфізм генів *GSTT₁* та *GSTM₁*. При цьому у 1/3 хворих I клінічної групи (28,0 %) визначалися делеції гену *GSTT₁*, а в аналогічній частки дітей групи порівняння (32,7 %) – гену *GSTM₁*. Окрім того, у хворих із фенотипом БАФН майже утричі частіше виявлявся «нульовий» генотип вказаних генів (10,0 % проти 3,85 %, P<0,05). Це дає підстави вважати, що делеція в генах *GSTT₁* може впливати на виразність розвитку БСФН.

Результати, наведені в табл. 2 дозволяють вважати, що БСФН є найбільш виразним у дітей із генотипом *GSTM₁+* особливо в комбінації з делеціями гену *GSTT₁* (генотип *GSTT₁delM₁+*). За наявності у хворих на БАФН генотипу *GSTM₁+* особливо в комбінації з *GSTT₁+* (генотип *GSTT₁+M₁+*) визначається найменш виражена бронхомоторна проба із сальбутамолом, що, мабуть, відображує ремоделювання дихальних шляхів [29]. Наведене вище дає підстави вважати, що наявність у хворих на БАФН генотипу *GSTM₁+* супроводжується з потенційним ризиком розвитку вираженого БСФН та слабкої бронхомоторної реакції (за даними ІБД), зумовленої ймовірно ремоделюванням бронхів.

При вивченні частоти генотипів eNOS у дітей клінічних груп порівняння встановлено, що в кожній другій дитині, хворої на бронхіальну астму, трапляються мутації гену eNOS (генотипи *GT*, *TT*). Гомозиготний генотип *TT* найчастіше траплявся в дітей без ознак БСФН, що дає підстави для припущення про вплив мутаційного поліморфізму гену *eNOS* на показники лабільності бронхів.

Дані отримані при вивченні лабільності бронхів у хворих на БАФН залежно від мутацій гену *eNOS* вказують на те, що мутація гену *eNOS* суттєво не впливає на виразність БСФН, зменшуючи, водночас, результати бронхомоторної проби із сальбутамолом, мабуть, внаслідок наявності у дитини ремоделювання бронхів [30].

Таким чином, аналіз генетичної схильності організму дітей до змін реактивності бронхів, у цілому, показав, що бронхоспазм фізичної напруги суттєво зростає за відсутності делецій у гені *GSTM₁*, які почасти можна розглядати як чинники схильності до розвитку бронхіальної обструкції після фізичного навантаження. У хворих на БАФН виразність бронхо-

моторної реакції після інгаляції сальбутамолу суттєво зменшувалася за наявності в них генотипу *GSTM₁+* та/або мутацій гену *eNOS*.

При вивченні діагностичної цінності окремих генотипових характеристик у верифікації БА встановлено, що лише відсутність у дитини делецій у гені *GSTM₁* може розглядатися як специфічний тест з верифікації БАФН. Мутаційний поліморфізм гену *eNOS*, згідно наведених даних, не володів достатньою інформативністю у верифікації БАФН.

Слід відмітити, що лише відсутність делецій у гені *GSTM₁* підвищувала посттестову вірогідність БАФН при позитивному результаті на 7,0 %, суттєво не впливаючи на від'ємну посттестову вірогідність. Наявність у дитини інших наведених вище генотипових характеристик суттєво не впливала на посттестову вірогідність при позитивних і від'ємних результатах даних тестів.

7. Висновки

В результаті проведених досліджень показано значення делеційного поліморфізму генів *GSTT₁* та *GSTM₁* та мутацій гену eNOS у формуванні лабільності бронхів у дітей, які хворіють на бронхіальну астму фізичної напруги. Показана необхідність врахування генетичної схильності до розвитку бронхіальної астми фізичної напруги, що дозволить розробити індивідуалізовані підходи до профілактики та лікування цих хворих.

1. У дітей із бронхіальною астмою фізичного зусилля частіше виявляється «нульовий» генотип генів *GSTT₁* та *GSTM₁*, причому показники бронхоспазму найвищі у пацієнтів з генотипом *GSTT₁delM₁+*.

2. У кожній другій дитині, хворої на бронхіальну астму, трапляються мутації гену eNOS (генотипи *GT*, *TT*), однак мутація гену *eNOS* суттєво не впливає на виразність бронхоспазму, зменшуючи, водночас, результати бронхомоторної проби із сальбутамолом.

Література

1. McFadden, E. R. Exercise-induced asthma [Text] / E. R. McFadden, I. A. Gilbert // New England Journal of Medicine. – 1994. – Vol. 330, Issue 19. – P. 1362–1367. doi: 10.1056/nejm199405123301907

2. Anderson, S. D. Exercise-induced bronchoconstriction: pathogenesis [Text] / S. D. Anderson, P. Kippelen // Current Allergy and Asthma Reports. – 2005. – Vol. 5, Issue 2. – P. 116–122. doi: 10.1007/s11882-005-0084-y

3. Panrsons, J. P. Exercise-induced bronchoconstriction in athletes [Text] / J. P. Panrsons, J. Y. Mastronarde // *Chest*. – 2005. – Vol. 128. – P. 3966–3974.
4. Yotshall, R. W. Exercise-induced bronchoconstriction [Text] / R. W. Yotshall // *Drugs*. – 2002. – Vol. 62. – P. 1725–1739.
5. Rundell, K. W. Exercise-induced bronchospasm in the elite athlete [Text] / K. W. Rundell, D. M. Jenkinson // *Sports Medicine*. – 2002. – Vol. 32, Issue 9. – P. 583–600. doi: 10.2165/00007256-200232090-00004
6. Ostrom, N. K. Exercise-induced bronchospasm in children with asthma in United States: results from the exercise-induced bronchospasm Landmark Survey [Text] / N. K. Ostrom, N. S. Eid, T. J. Craig, G. L. Colice, M. L. Hayden, J. P. Parsons, S. W. Stoloff // *Allergy and Asthma Proceedings*. – 2011. – Vol. 32, Issue 6. – P. 425–430. doi: 10.2500/aap.2011.32.3502
7. Cookson, W. O. Asthma genetics [Text] / W. O. Cookson // *Chest*. – 2002. – Vol. 121. – P. 7–134.
8. Ober, C. Asthma genetics 2006: the long and winding road to gene discovery [Text] / C. Ober, S. Hoffman // *Genes and Immunity*. – 2006. – Vol. 7, Issue 2. – P. 95–100. doi: 10.1038/sj.gene.6364284
9. Mykaliuk, L. V. Pharmacogenetic aspects of airways obstruction relief therapy of bronchial asthma attacks in school-children [Text] / L. V. Mykaliuk // *Zdorovia dytyny*. – 2013. – Vol. 2, Issue 45. – P. 43–46.
10. Saadat, M. Genetic polymorphism of glutathione-S-transferase T1, M1 and asthma, a meta-analysis of the literature [Text] / M. Saadat, M. Ansari-Lari // *Pakistan Journal of Biological Sciences*. – 2007. – Vol. 10, Issue 23. – P. 4183–4189. doi: 10.3923/pjbs.2007.4183.4189
11. Lopesa, W. A. Exercise-induced bronchospasm in obese adolescents [Text] / W. A. Lopes, R. B. Radominski, N. A. Rosário Filho, N. Leite // *Allergologia et Immunopathologia*. – 2009. – Vol. 37, Issue 4. – P. 1765–179. doi: 10.1016/j.aller.2009.03.001
12. Anderson, S. D. Exercise-induced asthma in children: a marker of airway inflammation [Text] / S. D. Anderson // *Med. J. Aust*. – 2002. – Vol. 177. – P. 61–63.
13. Vichyarond, P. Exercise-induced asthma among Thai asthmatic children [Text] / P. Vichyarond, P. Anuraklekha, S. Ruengrub // *J. Med. Assoc. Thai*. – 2002. – Vol. 85. – P. 579–585.
14. Zarga, A. How to diagnose exercise induced asthma? [Text] / A. Zarga // *Asian J. Sports Med*. – 2011. – Vol. 2, Issue 2. – P. 63–67.
15. Parsons, G. P. Exercise induced asthma [Text] / J. P. Parsons, J. G. Mastronarde // *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. – 2009. – Vol. 15, Issue 1. – P. 25–28. doi: 10.1097/mcp.0b013e32831da8ab
16. Bougault, V. Asthma, airway inflammation and epithelial damage in swimmers and cold-air athletes [Text] / V. Bougault, J. Turmel, J. St-Laurent, M. Bertrand, L-P. Boulet // *European Respiratory Journal*. – 2009. – Vol. 33, Issue 4. – P. 740–746. doi: 10.1183/09031936.00117708
17. Postma, D. S. Genetics of asthma. Where are we and Where do we go? [Text] / D. S. Postma, G. H. Koppelman // *Proceedings of the American Thoracic Society*. – 2009. – Vol. 6, Issue 3. – P. 283–287. doi: 10.1513/pats.200806-047rm
18. Kumar, A. Genetics of asthma: a molecular biologist perspective [Text] / A. Kumar, B. Ghosh // *Clinical and Molecular Allergy*. – 2009. – Vol. 7, Issue 1. – P. 7. doi: 10.1186/1476-7961-7-7
19. Imboden, M. Glutation S-transferase genotype increases risk of progression from bronchial hyperresponsiveness to asthma in adult [Text] / M. Imboden, T. Rochat, M. Brutsche, C. Schindler, S. H. Downs, M. W. Gerbase et. al // *Thorax*. – 2008. – Vol. 63, Issue 4. – P. 322–328. doi: 10.1136/thx.2007.085555
20. Minelli, C. Glutation- S-transferase genes and asthma phenotypes: a human genome epidemiology (HuGE) systematic review and meta analysis including unpublished data [Text] / C. Minelli, R. Granell, R. Newson, M. J. Rose-Zerilli, M. Torrent, S. M. Ring et. al // *International Journal of Epidemiology*. – 2010. – Vol. 39, Issue 2. – P. 539–562. doi: 10.1093/ije/dyp337
21. Baines, R. J. Differential gene expression and cytokine production from neutrophils in asthma phenotypes [Text] / K. J. Baines, J. L. Simpson, N. A. Bowden, R. J. Scott, P. G. Gibson // *European Respiratory Journal*. – 2009. – Vol. 35, Issue 3. – P. 522–531. doi: 10.1183/09031936.00027409
22. Kabesch, M. Epigenetic mechanisms and the relationship to childhood asthma [Text] / M. Kabesch, S. Michel, J. Tost // *European Respiratory Journal*. – 2010. – Vol. 36, Issue 4. – P. 950–961. doi: 10.1183/09031936.00019310
23. Munthe-Kaas, M. Genetic and epigenetics of childhood asthma [Text] / M. Munthe- Kaas, B. W. M. Willemse, G. H. Koppelman // *Paediatric Asthma*. – 2012. – P. 97–114. doi: 10.1183/1025448x.10016710
24. Salam, M. T. Genetic and Epigenetic Variations in Inducible Nitric Oxide Synthase Promoter, Particulate Pollution and Exhaled Nitric Oxide in Children [Text] / M. T. Salam, H.-M. Byun, F. Lurmann, C. V. Breton, X. Wang, S. P. Eckel, F. D. Gilliland // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2012. – Vol. 129, Issue 1. – P. 232–239.e7. doi: 10.1016/j.jaci.2011.09.037
25. Salam, M. T. Genetic Variations in Nitric Oxide Synthase and Arginase Influence Exhaled Nitric Oxide Levels in Children [Text] / M. T. Salam, T. M. Bastain, E. B. Rappaport, T. Islam, K. Berhane, W. J. Gauderman, F. D. Gilliland // *Allergy*. – 2010. – Vol. 66, Issue 3. – P. 412–419. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02492.x
26. Silverman, M. Standardization of exercise tests in asthmatic children [Text] / M. Silverman, S. D. Anderson // *Archives of Disease in Childhood*. – 1972. – Vol. 47, Issue 256. – P. 882–889. doi: 10.1136/adc.47.256.882
27. Novik, G. A. Spirometriya i pikfloumetriya pri bronhialnoy astme u detey (praktika otsenki i monitoringa): uchebnoe posobie [Text] / G. A. Novik, A. V. Borichev; I. M. Vorontsova (Ed.). – SPb.: GPMA, 2007. – 68 p.
28. Grigola, E. G. Polimorfizm genov GSTM1, GSTT1 pri bronhialnoy astme fizicheskoy nagruzki u detey [Text] / E. G. Grigola, T. M. Belous. – Materialy konferentsii molodyih uchenyih «Perspektivy razvitiya meditsinskoy nauki i praktiki». – Sankt-Peterburg, 2014. – P. 79–80.
29. Chernyisheva, O. E. Markery remodelirovaniya dyihatelnyh putey pri bronholegochnyih zabolovaniyah [Text] / O. E. Chernyisheva // *Zdorove rebenka*. – 2014. – Vol. 7, Issue 58. – P. 80–83.
30. Jeffery, P. K. Bronchial biopsies and airway inflammation [Text] / P. K. Jeffery // *European Respiratory Journal*. – 1996. – Vol. 9, Issue 8. – P. 1583–1587. doi: 10.1183/09031936.96.09081583

References

1. McFadden, E. R., Gilbert, I. A. (1994). Exercise-Induced Asthma. *New England Journal of Medicine*, 330 (19), 1362–1367. doi: 10.1056/nejm199405123301907
2. Anderson, S. D., Kippelen, P. (2005). Exercise-induced bronchoconstriction: Pathogenesis. *Current Allergy and Asthma Reports*, 5 (2), 116–122. doi: 10.1007/s11882-005-0084-y
3. Panrsons, J. P., Mastronarde, J. Y. (2005). Exercise-induced bronchoconstriction in athletes, 128, 3966–3974.
4. Yotshall, R. W. (2002). Exercise-induced bronchoconstriction. *Drugs*, 62, 1725–1739.
5. Rundell, K. W., Jenkinson, D. M. (2002). Exercise-Induced Bronchospasm in the Elite Athlete. *Sports Medicine*, 32 (9), 583–600. doi: 10.2165/00007256-200232090-00004
6. Ostrom, N. K., Eid, N. S., Craig, T. J., Colice, G. L., Hayden, M. L., Parsons, J. P., Stoloff, S. W. (2011). Exercise-induced bronchospasm in children with asthma in the United States: Results from the Exercise-Induced Bronchospasm Landmark Survey. *Allergy and Asthma Proceedings*, 32 (6), 425–430. doi: 10.2500/aap.2011.32.3502
7. Cookson, W. O. (2002). Asthma genetics. *Chest*, 121, 7–134.
8. Ober, C., Hoffjan, S. (2006). Asthma genetics 2006: the long and winding road to gene discovery. *Genes and Immunity*, 7 (2), 95–100. doi: 10.1038/sj.gene.6364284
9. Mykaliuk, L. V. (2013). Pharmacogenetic aspects of airways obstruction relief therapy of bronchial asthma attacks in schoolchildren. *Zdorovia dytyny*, 2 (45), 43–46.
10. Saadat, M., Ansari-Lari, M. (2007). Genetic Polymorphism of Glutathione S-transferase T1, M1 and Asthma, A Meta-analysis of the Literature. *Pakistan Journal of Biological Sciences*, 10 (23), 4183–4189. doi: 10.3923/pjbs.2007.4183.4189
11. Lopes, W. A., Radominski, R. B., Rosário Filho, N. A., Leite, N. (2009). Exercise-induced bronchospasm in obese adolescents. *Allergologia et Immunopathologia*, 37 (4), 175–179. doi: 10.1016/j.aller.2009.03.001
12. Anderson, S. D. (2002). Exercise-induced asthma in children: a marker of airway inflammation. *Med. J. Aust.*, 177, 61–63.
13. Vichyarond, P., Anuraklekha, P., Ruengrub, S. (2002). Exercise-induced asthma among Thai asthmatic children. *J. Med. Assoc. Thai.*, 85, 579–585.
14. Zarga, A. (2011). How to diagnose exercise induced asthma? *Asian J. Sports Med.*, 2 (2), 63–67.
15. Parsons, J. P., Mastronarde, J. G. (2009). Exercise-induced asthma. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 15 (1), 25–28. doi: 10.1097/mcp.0b013e32831da8ab
16. Bougault, V., Turmel, J., St-Laurent, J., Bertrand, M., Boulet, L.-P. (2009). Asthma, airway inflammation and epithelial damage in swimmers and cold-air athletes. *European Respiratory Journal*, 33 (4), 740–746. doi: 10.1183/09031936.00117708
17. Postma, D. S., Koppelman, G. H. (2009). Genetics of Asthma: Where Are We and Where Do We Go? *Proceedings of the American Thoracic Society*, 6 (3), 283–287. doi: 10.1513/pats.200806-047rm
18. Kumar, A., Ghosh, B. (2009). Genetics of asthma: a molecular biologist perspective. *Clin Mol Allergy*, 7 (1), 7. doi: 10.1186/1476-7961-7-7
19. Imboden, M., Rochat, T., Brutsche, M., Schindler, C., Downs, S. H., Gerbase, M. W. et al. (2008). Glutathione S-transferase genotype increases risk of progression from bronchial hyperresponsiveness to asthma in adults. *Thorax*, 63 (4), 322–328. doi: 10.1136/thx.2007.085555
20. Minelli, C., Granell, R., Newson, R., Rose-Zerilli, M. J., Torrent, M., Ring, S. M. et al. (2009). Glutathione-S-transferase genes and asthma phenotypes: a Human Genome Epidemiology (HuGE) systematic review and meta-analysis including unpublished data. *International Journal of Epidemiology*, 39 (2), 539–562. doi: 10.1093/ije/dyp337
21. Baines, K. J., Simpson, J. L., Bowden, N. A., Scott, R. J., Gibson, P. G. (2009). Differential gene expression and cytokine production from neutrophils in asthma phenotypes. *European Respiratory Journal*, 35 (3), 522–531. doi: 10.1183/09031936.00027409
22. Kabesch, M., Michel, S., Tost, J. (2010). Epigenetic mechanisms and the relationship to childhood asthma. *European Respiratory Journal*, 36 (4), 950–961. doi: 10.1183/09031936.00019310
23. Munthe-Kaas, M. C., Willemse, B. W. M., Koppelman, G. H. (2012). Genetics and epigenetics of childhood asthma. *Paediatric Asthma*, 97–114. doi: 10.1183/1025448x.10016710
24. Salam, M. T., Byun, H.-M., Lurmann, F., Breton, C. V., Wang, X., Eckel, S. P., Gilliland, F. D. (2012). Genetic and epigenetic variations in inducible nitric oxide synthase promoter, particulate pollution, and exhaled nitric oxide levels in children. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 129 (1), 232–239. doi: 10.1016/j.jaci.2011.09.037
25. Salam, M. T., Bastain, T. M., Rappaport, E. B., Islam, T., Berhane, K., Gauderman, W. J., Gilliland, F. D. (2010). Genetic variations in nitric oxide synthase and arginase influence exhaled nitric oxide levels in children. *Allergy*, 66 (3), 412–419. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02492.x
26. Silverman, M., Anderson, S. D. (1972). Standardization of Exercise Tests in Asthmatic Children. *Archives of Disease in Childhood*, 47 (256), 882–889. doi: 10.1136/adc.47.256.882
27. Novik, G. A., Borichev, A. V.; Vorontsova, I. M. (Ed.) (2007). *Spirometriya i pikfloumetriya pri bronhialnoy astme u detey (praktika otsenki i monitoringa): uchebnoe posobie*. Sankt-Peterburg: GPMA, 68.
28. Grigola, E. G., Belous, T. M. (2014). Polimorfizm genov GSTM1, GSTT1 pri bronhialnoy astme fizicheskoy nagruzki u detey. *Materialy konferentsii molodyih uchenyih «Perspektivy razvitiya meditsinskoy nauki i praktiki»*. Sankt-Peterburg, 79–80.
29. Chernyisheva, O. E. (2014). Markery remodelirovaniya dyihatelnyih putey pri bronholegochnyih zabolevaniyah. *Zdorove rebenka*, 7 (58), 80–83.
30. Jeffery, P. K. (1996). Bronchial biopsies and airway inflammation. *European Respiratory Journal*, 9 (8), 1583–1587. doi: 10.1183/09031936.96.09081583

Дата надходження рукопису 22.09.2015

Іванова Лорина Алімівна, доктор медичних наук, професор, кафедра педіатрії та дитячих інфекційних хвороб, ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», Театральна площа, 2, м. Чернівці, Україна, 58000
E-mail: lorina.ivanova@gmail.com