

7. Backus, L.I. A sustained virologic response reduces risk of all-cause mortality in patients with hepatitis C / L.I. Backus, R. Barten-schlager, M. Frese, J. Halloran, L.A. Mole // Clin Gastroenterol Hepatol. 2011. – V. 9, № 6. – P. 509 - 516.
8. Blah, S Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modeling study/ S Blah [et al.]. Lancet Gastroenterol Hepatol. -2017- Mar; 2(3).- P:161-176. DOI: 10.1016/S2468-1253(16)30181-9.
9. Brunt, E.M. Pathology of fatty liver disease / E.M. Brunt // Modern Pathology: An Official Journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc. – 2007. – Vol. 20, Suppl 1 – P. 40 – 48.
10. Brunt, E.M. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: distinct clinicopathologic meanings / E.M. Brunt [et al.]. Hepatology (Baltimore, Md.). – 2011. – Vol. 53, № 3 – P. 810–820.
11. Davis, G.L. Early virologic response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C/ G.L. Davis [et al.]. Hepatology. – 2003. – №38. – P.645-652.
12. Giannini, C. Hepatitis C virus biology / C. Giannini, C. Bréchet // Cell Death and Differentiation. – 2003. – Vol. 10, Suppl 1 – P. 27–38.
13. Gower E. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection / E. Gower [et al.] // Journal of hepatology. – 2014. – Vol.61, №1. – P. 45-47.
14. Moriishi, K. Exploitation of lipid components by viral and host proteins for hepatitis C virus infection / K. Moriishi, Y. Matsuura // Frontiers in Microbiology. – 2012. – Vol. 3 – P. 54.
15. Mukomolov S. Hepatitis C in the Russian Federation: challenges and future directions / S. Mukomolov [et al.] // Hepatitis medicine: evidence and research. – 2016. – Vol.8 – P.51-60.
16. Vercauteren, K. Impact of lipids and lipoproteins on hepatitis C virus infection and virus neutralization / K. Vercauteren, A.A. Mesalam, G. Leroux-Roels, P. Meuleman // World Journal of Gastroenterology. – 2014. – Vol. 20, № 43 – P. 15975–15991.

УДК 616.248

© Коллектив авторов, 2019

Р.М. Файзуллина¹, В.В. Викторов¹, З.А. Шангареева¹,
Р.Р. Гафурова¹, К.В. Данилко¹, А.М. Мухаметзянов²
**ПОИСК АССОЦИАЦИИ КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИХ ДАННЫХ У ДЕТЕЙ,
БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ С ПОЛИМОРФИЗМОМ
RS 28364072 (T2206C) ГЕНА FCER2**

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²ГБУЗ РБ «Городская детская клиническая больница №17», г. Уфа

Целью данного исследования было изучение распространения аллелей и генотипов полиморфного локуса rs 28364072 (T2206C) гена Fc-фрагмента рецептора II IgE (FCER2) у детей, больных бронхиальной астмой. В работе представлены предварительные данные исследования.

Материал и методы. В исследование были включены 92 пациента с бронхиальной астмой из Башкортостана, Россия. Контрольную группу составили 99 здоровых студентов ФГБОУ ВО БГМУ (Уфа, Россия), не имевших на момент исследования никаких хронических заболеваний органов дыхания. Генотипирование проводили методом полимеразной цепной реакции в реальном времени.

Результаты. В ходе исследования достоверных различий в распределении частот аллелей и генотипов у больных с бронхиальной астмой и у лиц контрольной группы не установлено ($p > 0,05$). Частота аллеля 2206*С гена FCER2 составила 26,08% у пациентов с бронхиальной астмой и 34,84% у лиц контрольной группы. Ассоциации клинико-анамнестических данных детей, больных бронхиальной астмой с аллелями и генотипами полиморфизма rs28364072 (T2206C) гена FCER2 не обнаружено.

Заключение. Необходимо расширить выборку для повышения ее репрезентативности, а также продолжить выявление и включение в исследование пациентов с различными вариантами течения заболевания и ответа на терапию ингаляционными глюкокортикостероидами.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, полиморфный локус, ген Fc-фрагмента рецептора II IgE (FCER2).

R.M. Fayzullina, V.V. Viktorov, Z.A. Shangareeva,
R.R. Gafurova, K.V. Danilko, A.M. Mukhametzyanov
**SEARCH FOR ASSOCIATION OF CLINICAL AND ANAMNESTIC DATA
IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA WITH RS 28364072 (T2206C)
POLYMORPHISM OF FCER2 GENE**

The aim of this study was to study the distribution of alleles and genotypes of rs 28364072 (T2206C) polymorphic locus of gene Fc fragment of IgE receptor II (FCER2) in children with asthma.

Material and methods. The study included 92 patients with bronchial asthma from Bashkortostan, Russia. The control group consisted of 99 healthy students of Bashkir State Medical University (Ufa, Russia), who had no chronic respiratory diseases at the time of the study. Genotyping was performed by real-time polymerase chain reaction.

Results. During the study, no significant differences in the distribution of allele and genotype frequencies in patients with bronchial asthma and in the control group were established ($p > 0.05$). The frequency of 2206*С allele of FCER2 gene was 26.08% in patients with bronchial asthma and 34.84% in the control group. No association of clinical and anamnestic data of children with bronchial asthma with alleles and genotypes of rs28364072 (T2206C) polymorphism of FCER2 gene was found.

Conclusion. It is necessary to expand the sampling to increase its representativeness, as well as to continue the identification and inclusion of patients with different variants of the disease course and response to IGCs therapy.

Key words: bronchial asthma, children, polymorphic locus, the gene for Fc fragment of IgE receptor II (FCER2).

Бронхиальная астма (БА) является ее развитии существенную роль играют как сложным многофакторным заболеванием. В внешние, так и внутренние факторы [1-4]. В

последние годы активно проводятся международные исследования в области генетических аспектов БА. Поскольку существует значительная вариабельность индивидуальных реакций на различные лекарственные препараты, огромный интерес у клиницистов вызывают фармакогенетические исследования эффективности терапии БА. Внедрение в широкую практику базисной терапии БА ингаляционных глюкокортикостероидов привело к существенному снижению тяжелых форм заболевания и улучшению качества жизни пациентов [1-6]. Однако до 5-15% детей с БА не реагируют на ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС), что требует применения высоких доз препаратов, а это приводит к развитию значительных побочных эффектов [7,8]. Хотя пациенты, не реагирующие на иГКС встречаются редко, их лечение связано с клиническими проблемами, поскольку альтернативные варианты их лечения ограничены, а стоимость лечения этой небольшой группы пациентов составляет более 50% от общего числа случаев бронхиальной астмы [7].

В многочисленных фармакогенетических исследованиях было идентифицировано несколько однонуклеотидных полиморфизмов ряда генов-кандидатов, обуславливающих терапевтическую эффективность иГКС у детей с бронхиальной астмой. Описаны полиморфные варианты гена Fc-фрагмента рецептора II IgE (FCER2), который косвенно вносит вклад в вариабельность ответа на иГКС путем изменения воспалительных механизмов при данном заболевании. [9, 10]. В своем исследовании K. G. Tantisira et al. [10] установили влияние трех однонуклеотидных полиморфизмов гена FCER2 на повышение уровня сывороточного IgE и ухудшение контроля над течением БА у американцев европейского происхождения. Авторами была продемонстрирована ассоциация полиморфизма rs 28364072 (T2206C) с тяжелыми обострениями астмы у детей на фоне проводимой базисной терапии иГКС [9,10].

Таким образом, полученные результаты указывают на потенциальные возможности использования полиморфизмов гена FCER2 в прогнозировании характера течения БА и эффективности проводимой базисной терапии иГКС у детей.

Целью данного исследования было изучение распространения аллелей и генотипов полиморфного локуса rs 28364072 (T2206C) гена Fc-фрагмента рецептора II IgE (FCER2) у детей с бронхиальной астмой.

Материал и методы

Было проведено исследование типа «случай-контроль». Работа была одобрена локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (Уфа, Россия) (ректор чл.-корр. РАН, профессор В.Н. Павлов). Родители всех пациентов подписали добровольное информированное согласие. Группа БА включала 92 ребенка с бронхиальной астмой из Башкортостана, Россия, которые прошли обследование и лечение в 2018-2019 гг. в педиатрическом отделении № 3 (заведующий отделением – Т.В. Швец) ГБУЗ РБ ГДКБ №17, г. Уфа (Уфа, Россия), главный врач – д.м.н. А.М. Мухаметзянов. Диагноз верифицировали в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по оказанию медицинской помощи детям с бронхиальной астмой (2017), критериями Национальной программы «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» (2017) и международными клиническими рекомендациями PRACTALL&ICONS (2016) [1-3] на основании анамнестических, клинических, функциональных и лабораторных данных у пациентов, включенных в исследование. Критериями включения в группу БА были: 1) наличие верифицированного диагноза БА; 2) возраст пациента менее 18 лет; 3) отсутствие других заболеваний, сопровождающихся обструктивным синдромом; 4) отсутствие гельминтозов, наследственных заболеваний, хронических сопутствующих заболеваний в период обострения; 5) подписание добровольного информированного согласия родителей пациента. Критериями исключения были: 1) возраст пациента 18 лет и старше; 2) установленный диагноз других заболеваний, сопровождающихся обструктивным синдромом; 3) отказ от участия в исследовании со стороны пациента или его родителей.

Контрольную группу составили 99 здоровых студентов ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (Уфа, Россия), не имевших на момент исследования никаких хронических заболеваний органов дыхания. Средний возраст лиц контрольной группы составил 18 [17,20] лет. Геномную ДНК выделяли с помощью набора реагентов Extract DNA Blood (Евроген, Россия) из образцов цельной крови с твердофазной очисткой на микроцентрифужных колонках согласно рекомендациям производителя. Генотипирование полиморфизма rs28364072 (T2206C) гена FCER2 у детей с бронхиальной астмой проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени с использованием амплификатора

StepOnePlus™ (Applied Biosystems, США), коммерческого набора праймеров и аллельспецифических зондов (ДНК-Синтез, Россия) и набора реагентов для ПЦР qPCRmix-HSHighROX (Евроген, Россия) в соответствии с протоколами производителей. Статистический анализ осуществлялся с помощью статистического пакета Statistica 10,0 (StatSoft, США). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Проверка нормальности распределения признаков в группах сравнения с помощью критериев Колмогорова–Смирнова, Лиллиефорса, Шапиро–Уилка выявила распределение, отличное от нормального. По этой причине сравнение центральных параметров групп осуществлялось с помощью непараметрических методов Колмогорова–Смирнова, Манна–Уитни, а также критерия χ^2 с коррекцией Йейтса с составлением таблиц сопряженности и вычислением отношения шансов (OR). С учетом отсутствия нормальности распределения количественные переменные приведены в виде медианы – значения, соответствующего середине ряда величин, упорядоченных от минимальной до максимальной; в качестве меры рассеяния приводили интерквартильный размах (значения 25% и 75% квартилей): Me [Q1; Q3]. Анализ взаимосвязи признаков выявляли с применением методов оценки ранговой корреляции Спирмена, гамма-корреляции и корреляция тау Кендалла.

Результаты и обсуждение

Медиана возраста, 25% и 75% квартили обследованных детей с БА составили 11 (6,5–13) лет. Возраст постановки диагноза БА у детей составил 8 (5–10) лет.

В гендерной структуре пациентов характерным было преобладание мальчиков среди пациентов с БА до 57,61 % (n=53). Доля девочек составила 42,39 % (n=39). Все пациенты были госпитализированы в педиатрическое отделение на фоне обострения заболевания средней степени тяжести у 86,96% (n=80) детей и тяжелой степени у 13,04% (n=12) детей. Согласно анамнезу интермиттирующее течение БА отмечалось у 28,26% (n=26) пациентов, персистирующее среднетяжелое течение – у 71,74% детей (n=66). В качестве базисной противовоспалительной терапии дети принимали антагонисты лейкотриеновых рецепторов (АЛТР) в 4,35% случаев (n=4), иГКС – в 21,74% (n=20), комбинированные препараты иГКС/ДДБА – 58,69% (n=54), иГКС ± АЛТР – 6,52% (6) случаев соответственно. Базисная противовоспалительная терапия не проводилась в 35,86% случаев (n=33). Кроме того, отсутствие контроля над заболеванием, вероят-

но, было обусловлено низкой приверженностью к назначаемой базисной терапии у 73,91% пациентов (n=68). Коморбидный фон пациентов с БА в 75,00% случаев (n=69) был отягощен проявлениями аллергического ринита различной степени тяжести. Атопический дерматит был выявлен у 29,35% детей (n=27) и эпизоды крапивницы отмечали 2,17% детей (n=2). Анализ спектра сенсибилизации установил преобладание сенсибилизации к бытовым, пыльцевым и эпидермальным аллергенам. Средние значения уровня аллергенспецифических антител JgE были выявлены у 5,37% (n=5) детей – 0,53 кЕд/л (1-й класс – низкий), у 6,45% (n=5) – 1,83 кЕд/л (2-й класс – средний), у 15,05% (n=14) – 10,25 кЕд/л (3-й класс – высокий), у 15,05% (n=14) – 33,31 кЕд/л (4-й класс – очень высокий), у 17,20% (n=17) – 69,82 кЕд/л (5-й класс – насыщенно высокий), у 3,23% (n=3) детей – 105,33 кЕд/л (6-й класс – крайне высокий).

Аллергенспецифические антитела JgE отсутствовали у 19,35% (n=18) детей – 0,10 кЕд/л (0 класс). Профиль триггерных факторов отражал высокую значимость в инициации обструктивного синдрома вирусной инфекции, физической нагрузки и пассивного курения. Из выявленных корреляционных взаимосвязей с применением методов оценки ранговой корреляции Спирмена следует отметить наличие достоверной прямой связи возраста постановки диагноза БА ($r_s = 0,766575$) с возрастом пациентов. Статистически значимая прямая связь выявлена между насыщенно высоким уровнем аллергенспецифических антител JgE (5-й класс) и сухим навязчивым кашлем при неконтролируемом течении БА ($r_s = 0,607892$). Сходные корреляционные взаимосвязи были выявлены при использовании методов гамма-корреляции и тау-корреляции Кендалла.

В ходе исследования мы провели анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфизма rs 28364072 (T2206C) гена Fc-фрагмента рецептора II IgE (FCER2) у детей, больных БА и лиц контрольной группы. Данные представлены в таблице.

В результате сравнительного анализа выявлено отсутствие различий в распределении частот аллелей и генотипов у детей, больных БА и лиц контрольной группы. Частота аллеля 2206*С гена FCER2 составила 26,08% у пациентов с БА и 34,84% у лиц контрольной группы ($p > 0,05$, см. таблицу). В работе Батожаргаловой Б.Ц. с соавт. также не было выявлено достоверных различий в распределении частоты аллеля 2206*С у бурятских подростков с БА (17,6%) и в контроле (20,5%) ($p > 0,05$) [11].

В ходе исследования мы провели анализ клинико-anamnestических данных в зависимости от распределения аллелей и генотипов полиморфизма rs28364072 (T2206C) гена FCER2 у детей, больных БА. Согласно критериям Колмогорова–Смирнова и Манна–Уитни ассоциации клинико-anamnestических данных у детей с БА с аллелями и генотипами полиморфизма rs28364072 (T2206C) гена FCER2 не обнаружено.

Таблица
Частота распределения аллелей и генотипов полиморфных вариантов генов-кандидатов у детей, больных БА и лиц контрольной группы

SNP, аллели, генотипы	Обследованные лица		χ^2	p
	БА (n = 92)	Контроль (n = 99)		
rs 28364072 (T2206C) гена FCER2				
Аллели				
*Т	0,7391	0,6515	3,0461	0,0810
*С	0,2608	0,3484		
Генотипы				
*Т/*Т	0,5543	0,4141	3,2145	0,0730
*Т/*С	0,3696	0,4748	1,7513	0,1864
*С/*С	0,0761	0,1111	0,3368	0,5620

В ряде работ авторами показана взаимосвязь риска обострений БА у детей, получающих терапию иГКС (n = 311) с полиморфизмом гена FCER2 [10]. Авторами был отмечен высокий риск развития тяжелых обострений OR=3,62 (95% ДИ 2,02–6,49) у лиц с генотипом СС, поскольку носительство аллеля 2206*С ассоциировано с повышенным содержанием IgE [10]. Сходные результаты были продемонстрированы в двух крупных исследо-

ваниях на 386 и 939 пациентах с БА [12, 13]. Авторами была выявлена ассоциация С-аллеля с высокой потребностью в медицинской помощи/госпитализации (OR=1,91; 95% ДИ 1,08–3,40) и отсутствием контроля над заболеванием (OR 2,64; 95% ДИ 1,00–6,98) в популяции пациентов, регулярно получающих базисную терапию иГКС [12,13].

В нашем исследовании дети с тяжелым течением БА составили небольшую долю, что не позволяет провести прямое сравнение его результатов с описанными выше данными литературы.

Заключение

Таким образом, в ходе исследования не было выявлено различий в распределении частот аллелей и генотипов полиморфизма rs 28364072 (T2206C) гена FCER2 у больных с БА и лиц контрольной группы. Не было выявлено ассоциации клинико-anamnestических данных у детей с БА с аллелями и генотипами полиморфизма rs28364072 (T2206C) гена FCER2. По нашему мнению, для дальнейшего исследования необходимо расширить выборку для повышения ее репрезентативности, а также продолжить выявление и включение пациентов в исследование с различными вариантами течения заболевания и ответа на терапию иГКС.

Работа выполнена в рамках государственного задания на осуществление научных исследований и разработок, выполняемых в ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России.

Сведения об авторах статьи:

Файзуллина Резеда Мансафовна – д.м.н., профессор кафедры факультетской педиатрии с курсами педиатрии, неонатологии и симуляционным центром ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: fayzullina@yandex.ru.

Викторов Виталий Васильевич – д.м.н., профессор, проректор по региональному развитию здравоохранения, заведующий кафедрой факультетской педиатрии с курсами педиатрии, неонатологии и симуляционным центром ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8(347) 255-21-80. E-mail: surgped@bashgmu.ru.

Шангареева Зилия Асгатовна – к.м.н., доцент кафедры факультетской педиатрии с курсами педиатрии, неонатологии и симуляционным центром ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: shangareeva2001@mail.ru.

Гафурова Рита Ринатовна – ассистент кафедры факультетской педиатрии с курсами педиатрии, неонатологии и симуляционным центром ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: rita.gafurova2017@yandex.ru.

Данилко Ксения Владимировна – старший научный сотрудник ЦНИЛ, руководитель лаборатории клеточных культур, к.б.н., доцент кафедры биологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: kse-danilko@yandex.ru.

Мухаметзянов Азат Мунирович – д.м.н., доцент, заведующий кафедрой эпидемиологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, главный врач ГБУЗ РБ ГКБ № 17 МЗ РБ. Адрес: 450065, г. Уфа, ул. Свободы, 29.

ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с бронхиальной астмой. – М., 2017. – С. 53.
2. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 5-е изд. – М., 2017. – С. 160.
3. Global Initiative for Asthma. GINA report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. – 2016. URL: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/04/GINA-2016-main-report_tracked.pdf (дата обращения – 10.09.2019).
4. Гепле, Н.А. Значение современных руководств в улучшении мониторингования и лечения бронхиальной астмы у детей (обзор) / Н.А. Гепле, Н.Г. Колосова // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2017. – № 3. – С.165-168.
5. Effects of genetic factors to inhaled corticosteroid response in children with asthma: a literature review/ Huong Duong-Thi-Ly [et al.] // Journal of International Medical Research – 2017. – P. 1-13.
6. Sprickelman, A.B. Inhaled corticosteroids in childhood asthma: the story continues / A.B. Sprickelman, W.M. Van Aalderen // Eur J Pediatr. – 2011. – Vol.170. – P. 709-718.
7. Adcock I.M. Corticosteroidinsensitive asthma: molecular mechanisms. / I.M. Adcock, S.J. Lane // J Endocrinol. – 2003. – Vol. 178. – P. 347-355.
8. Overview of the pharmacogenetics of asthma treatment/ S.T. Weiss [et al.] // J. Pharmacogenomics. – 2006. – № 6. – P. 311-326.

9. Застрожина, А.К. Фармакогенетические аспекты эффективности и безопасности ингаляционных глюкокортикостероидов в лечении бронхиальной астмы / А.К. Застрожина, Д.А. Сычев // Клиническая фармакология и терапия. – 2018. – № 27 (5). – С. 64-68.
10. FCER2: a pharmacogenetic basis for severe exacerbations in children with asthma / K.G. Tantisira [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2007; Vol. 120, № 6. – P. 1285-1291.
11. Генетические особенности у больных бронхиальной астмой и у здоровых подростков бурятской популяции и анализ полиморфных вариантов генов FCER2, ADRB2, NOS2, NOS3, GSTM1, TNFA / Б.Ц. Батожагаралова [и др.] // *Вестник НГУ. Серия: биология, клиническая медицина.* – 2013. – Т.11, № 2. – С. 80-90.
12. Молекулярные и фармакогенетические механизмы тяжелой бронхиальной астмы. Актуальные вопросы патофизиологии / Е.С. Куликов [и др.] // *Вестник РАМН.* – 2013. – № 3. – С. 154-23.
13. FCER2 T2206C variant associated with chronic symptoms and exacerbations in steroid-treated asthmatic children / E.S. Koster [et al.] // *J. Allergy.* – 2011. – Vol. 66, № 12. – P. 1546-1552.

REFERENCES

1. Federal'nye klinicheskie rekomendacii po okazaniyu medicinskoj pomoshchi detyam s bronhial'noj astmoj. – Moskva. – 2017. – S. 53. (In Russ.).
2. Nacional'naya programma «Bronhial'naya astma u detej. Strategiya lecheniya i profilaktika». 5-e izdanie. – Moskva. – 2017. – S. 160. (In Russ.).
3. Global Initiative for Asthma. GINA report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. – 2016. URL: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/04/GINA-2016-main-report_tracked.pdf (дата обращения – 10.09.2019).
4. Geppe, N.A. Znachenie sovremennyh rukovodstv v uluchshenii monitorirovaniya i lecheniya bronhial'noj astmy u detej (obzor) / Geppe N.A., Kolosova N.G. // *M.: Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii* 2017. – № 3. – S. 165-168. (In Russ.).
5. Effects of genetic factors to inhaled corticosteroid response in children with asthma: a literature review/ Huong Duong-Thi-Ly [et al.] // *Journal of International Medical Research* – 2017. – P. 1-13.
6. Sprickelman, A.B. Inhaled corticosteroids in childhood asthma: the story continues / A.B. Sprickelman, W.M. Van Aalderen // *Eur J Pediatr.* – 2011. – Vol. 170. – P. 709-718.
7. Adcock I.M. Corticosteroidinsensitive asthma: molecular mechanisms. / I.M. Adcock, S.J. Lane // *J Endocrinol.* – 2003. – Vol. 178. – P. 347-355.
8. Overview of the pharmacogenetics of asthma treatment/ S.T. Weiss [et al.] // *J. Pharmacogenomics.* – 2006. – № 6. – P. 311-326.
9. Zastrozhina, A.K. Farmakogeneticheskie aspekty effektivnosti i bezopasnosti ingyacionnyh glyukokortikosteroidov v lechenii bronhial'noj astmy/ A.K. Zastrozhina, D.A. Sychev // *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya.* – 2018. – № 27 (5). – S. 64-68. (In Russ.).
10. FCER2: a pharmacogenetic basis for severe exacerbations in children with asthma / K.G. Tantisira [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2007; Vol. 120, № 6. – P. 1285-1291.
11. Geneticheskie osobennosti u bol'nyh s bronhial'noj astmoj i u zdorovyh podrostkov buryatskoj populyacii i analiz polimorfnyh variantov genov FCER2, ADRB2, NOS2, NOS3, GSTM1, TNFA / B.C. Batozhargalova [i dr.] // *Vestnik NGU. Seriya: Biologiya, klinicheskaya medicina.* – 2013. – Т. 11, № 2. – С. 80-90. (In Russ.).
12. Molekulyarnye i farmakogeneticheskie mekhanizmy tyazhelej bronhial'noj astmy. Aktual'nye voprosy patofiziologii / E.S. Kulikov [i dr.] // *Vestnik RAMN.* – 2013. – № 3. – S. 154-23. (In Russ.).
13. FCER2 T2206C variant associated with chronic symptoms and exacerbations in steroid-treated asthmatic children / E.S. Koster [et al.] // *J. Allergy.* – 2011. – Vol. 66, № 12. – P. 1546-1552.