

ЭПИГЕНЕТИКА БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

НЕНАРТОВИЧ И.А.

Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2017. – Том 16, №2. – С. 7-14.

BRONCHIAL ASTHMA EPIGENETICS: LITERATURE REVIEW

NENARTOVICH I.A.

Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2017;16(2):7-14.

Резюме.

Бронхиальная астма признана классическим примером мультифакториального заболевания. Это означает, что она развивается под действием факторов внешней среды при наличии генетической предрасположенности человека. О наследственной обусловленности бронхиальной астмы известно уже на протяжении ста лет. Более 500 000 генетических вариантов исследованы для определения ассоциации с астмой. Определена роль множества генов в патогенезе этого заболевания. Однако в последние годы все больше исследований посвящено эпигенетике: изучению влияния факторов внешней среды на активность генов. В статье представлен обзор литературы по проблеме генетики и эпигенетики бронхиальной астмы. Приведены данные о влиянии питания, голодания, дотации витаминов, курения, загрязнения воздуха и воды на риск астмы и ее тяжести. Отдельное внимание уделено роли факторов внешней среды, воздействующих на человека на этапе внутриутробного развития.

Ключевые слова: бронхиальная астма, генетические факторы, эпигенетика, факторы внешней среды.

Abstract.

Bronchial asthma is recognized as a classic example of a multifactorial disease. This means that it develops under the influence of external environmental factors in the presence of a person's genetic predisposition. The hereditary conditionality of bronchial asthma has been known for over a hundred years. More than 500,000 genetic variants have been studied to determine the association with asthma. The role of many genes in the pathogenesis of this disease has been ascertained. However, during the recent years more and more researches are devoted to epigenetics (studying the influence of external environmental factors on the activity of genes). The article presents literature review on the issue of genetics and epigenetics of bronchial asthma. The data on the influence of nutrition, fasting, consumption of vitamins, smoking, air and water pollution on the risk of asthma and its severity are also given. Special attention is paid to the role of external environmental factors influencing a person during the phase of intrauterine development.

Key words: bronchial asthma, genetic factors, epigenetics, external environmental factors.

Бронхиальная астма – это хроническое воспалительное заболевание, ассоциированное с вариабельной обструкцией дыхательных путей и бронхиальной гиперреактивностью, которое проявляется в виде повторяющихся эпизодов свистящего дыхания, кашля, ощущения нехватки воздуха и чувства стеснения в груди [1]. Это мультифакториальное заболевание: оно развивается под действием факторов внешней среды при наличии генетической предрасположенности человека [2, 3].

То, что астма имеет наследственную обусловленность, известно уже на протяжении века – с 1916 года, когда Cooke и Vander представили результаты эпидемиологического исследования. В нем участвовал 621 пробанд с атопией, 76 без нее (контрольная группа) и члены их семей. Был выявлен отягощенный по атопии наследственный анамнез у 48,4% пробандов с атопией и у 14,5% без нее. Спустя 100 лет, в 2016 году, Ulema и соавт. в исследовании, охватившем 25306 близнецов в возрасте 9-12 лет, выявили наследственную

обусловленность бронхиальной астмы в 82% случаев. Было показано, что у монозиготных близнецов астма диагностируется чаще, чем у дизиготных. По данным ряда авторов, генетическая составляющая наблюдается в 60-80% случаев развития астмы. Многочисленными исследованиями доказано, что генетические факторы многократно усиливают действие средовых у пациентов с бронхиальной астмой. Недавно были опубликованы результаты исследований геномных связей, которые охватили более 500 000 генетических вариантов для определения ассоциации с астмой [4].

Гены, вовлеченные в патогенез бронхиальной астмы

Первые исследования роли генетики в патогенезе астмы, проведенные среди детей, опирались на биологию или расположение в геноме. Так была доказана причинно-значимая роль ряда генов и локусов: DPP10, PCDH1, HLAG, NPSR1, PHF11, PLAUR, ADAM33, IL10, CD14, IL4, IL13, ADRB2, HLA-DRB1, HLA-DQB1, TNFA, FCER1B, INPP4A, STAT6 и IL4RA. Секвенирование обеспечило существенный прорыв в понимании генетики астмы. Проекты НарМар, 1000 геномов и самый свежий - 100 000 геномов продемонстрировали, что у человека существует более 60 миллионов вариантов полиморфизма одиночных нуклеотидов и их пар [4].

Ассоциированные с развитием бронхиальной астмы гены предложено группировать по выполняемой ими функции: ответственные за ответ лимфоцитов второго типа (Th-2 ответ): GATA 3, STAT 6, интерлейкина (IL) 4, IL-13, IL – 4 RA, TBX21, IL-12B); связанные с воспалением (IL-18, фактора некроза опухоли α (TNF α)); связанные с чувствительностью к факторам внешней среды, первичным иммунным ответом; связанные с ремоделированием дыхательных путей; связанные с бронхоконстрикцией; связанные с дисфункцией эпителиального барьера [5].

Первое исследование распространенных геномных ассоциаций было завершено группой ученых во главе с Moffatt в 2007 г. В их исследование были включены 994 пациента с астмой, дебютировавшей в детском возрасте, и 1243 человека без астмы (группа контроля). Итогом этой работы стало доказательство сильной ассоциации 17q21 и развития астмы [10]. Выявлена ассоциация 17q21 с дебютом бронхиальной астмы

в детском возрасте в различных этнических популяциях [6], с тяжелым ее течением [11, 12] и тяжелыми обострениями [13]. Следует подчеркнуть, что выделенные причинно-значимые в патогенезе астме гены согласуются с гипотезой о том, что рассматриваемое заболевание развивается как результат изначальной дисфункции эпителиального барьера и нарушений первичного или адаптивного иммунного ответа.

Описана связь бронхиальной астмы с хромосомами 1q (устойчивое сцепление), слабое сцепление с локусом 2q (рядом с кластером IL-1), 4q, 5q, 6p (рядом с главным комплексом гистосовместимости — МНС), 7, 9, 11q (содержащим Fc ϵ RI- β), 12q (сильное сцепление), 13q, 16, 17q (сильное сцепление), 19q, 21q. В локусе хромосомы 1q31 идентифицирован ген DENND1B, который экспрессируется натуральными киллерами и дендритными клетками, кодирует белок, взаимодействующий с рецептором фактора некроза опухоли, и связан с развитием астмы [7]. Расовых различий не обнаружено. Но значение локусов в развитии отдельных проявлений оказалось разным [8].

Известно, что существуют гены, отвечающие только за предрасположенность к астме, и наоборот, есть гены, отвечающие только за тяжесть болезни. Например, в работе F. Miriam и соавторов (2010г.) было обнаружено, что между локусами, регулирующими уровень общего сывороточного IgE (за исключением IL-13 и региона HLA), и локусами, отвечающими за предрасположенность к астме, мало общего. Следовательно, повышение IgE может быть непостоянным проявлением астмы, а не ее «фундаментом», что согласуется с отсутствием связи между сенсibilизацией и астмой во многих популяциях. И наоборот, ген SERPINE1 не является геном предрасположенности к астме, а отвечает за тяжесть, прогрессирование и ответ на длительный прием ингаляционных кортикостероидов. Для пациентов с аллелью 5G характерны более высокий уровень сывороточного IgE, более выраженные нарушения функции внешнего дыхания и более тяжелое течение заболевания. Продemonстрировано, что большая выраженность гена в аллели ассоциирована с лучшим эффектом ингаляционных кортикостероидов [9].

Согласно данным исследования GABRIEL около 49% случаев жизнеугрожающей бронхиальной астмы можно объяснить активностью выделенных локусов [11].

На сегодняшний день описана роль множества генов в развитии бронхиальной астмы (табл.).

Однако успешная терапия и качество жизни пациентов с астмой все еще остаются открытыми, бурно обсуждаемыми вопросами. И теперь «новой надеждой», «новым горизонтом» называют не просто генетику, а эпигенетику. Речь идет о влиянии внешней среды (диета, гормоны и другие факторы и условия среды) на экспрессию генов. Эпигенетика входит в топ-10 новых прорывных технологий. Описано несколько эпигенетических сигналов: метилирование ДНК, направляемое РНК метилирование ДНК и замалчивание генов, разнообразные энзиматические модификации гистонов (гистоновый код), геномные и хромосомные перестройки, малые некодирующие РНК (siRNA, или так называемые малые интерферирующие РНК) [14], изменения митохондриальной ДНК [15]. Предполагают, что именно эпигенетика определяет формирование различных фенотипов бронхиальной астмы [16].

Влияние факторов внешней среды на активность генов при бронхиальной астме

Ген-средовые взаимодействия могут быть критическим фактором, модифицирующим фенотипическое проявление генов. Доказано, что бронхиальная астма у курящих ассоциирована

с генами GSDMB (rs7216389), NOS3 (VNTR) и ADRB2 (Gln27Glu), у некурящих – с GSDMB (rs7216389), CHRNA5 (rs16969968), ADRB2 (Gln27Glu) и TH01 (STR). Выявлены аллели и генотипы повышенного риска формирования астмы, одинаковые для курящих и некурящих больных, – носительство аллеля Т и гомозиготного генотипа Т/Т полиморфизма rs7216389 GSDMB. В то же время установлены различия: так, у курящих носительство генотипов *4/4 или *4/5 гена NOS3 (VNTR), генотипов GG или CG гена ADRB2 (Gln27Glu) является маркером повышенного риска заболевания; а у некурящих маркерами повышенного риска бронхиальной астмы считают носительство генотипа *CC гена ADRB2 (Gln27Glu), носительство аллеля G и генотипа *G/G гена CHRNA5 (rs16969968), носительство аллелей и генотипов, содержащих короткие повторы с числом 6–9 гена TH01 (STR). Определен дополнительный генетический атрибутивный риск, доказывающий вклад табакокурения в развитие бронхиальной астмы. Опубликованы данные о том, что ключевая роль в формировании предрасположенности к бронхиальной астме у курящих и некурящих принадлежит полиморфным вариантам rs7216389 гена гасдермина В, гена ADRB (Gln27Glu). У курящих в формировании моделей межгенных взаимодействий участвуют гены эндотелиальной и индуцибельной синтазы оксида азота NOS3 (VNTR), NOS2A (CCTTT)n

Таблица 1 – Гены и их роль в патогенезе бронхиальной астмы [10]

Ген	Хромосома	Предполагаемая роль
IL6R	1q21	регуляция функции Th-клеток, дифференцировка Т-лимфоцитов
DENND1B	1q31	функции памяти Т-лимфоцитов
IL1RL1	2q11	IL-33-рецепторное рекрутирование клеток воспаления
PDE4D	5q12	межклеточное взаимодействие, воспаление, работа гладкой мускулатуры дыхательных путей
TSLP	5q22	активация дендритных клеток, Th2-иммунный ответ
SLC22A4/RAD50/IL13	5q31	транспорт органических катионов, восстановление ДНК, цитокины Th2-клеток
HLA-DRA/DRQ	6p21	Th-клеточный ответ
CDHR3	7q22	полярность эпителия, межклеточные взаимодействия и дифференцировка
IL33	9p24	рекрутирование/активация клеток воспаления
C11orf30/LRRC32	11p13	регуляция экспрессии генов, эпителиальный барьер, регуляторная функция Т-лимфоцитов
SMAD3	15q22	посредник тканевого фактора роста β, фиброз
ORMDL3/GSDMB	17q21	синтез сфинголипидов, апоптоз клеток
IL2RB	22q12	связывание IL-2/ IL-15, дифференцировка лимфоидных клеток

и ген тирозингидроксилазы TH01 (STR); у некурящих – локусы ацетилхолинового никотинового рецептора rs16969968CHRNA5, полиморфизм rs2305480 гена гасдермина GSDMB и ген β 2-адренергического рецептора ADRB (Arg16Gly) [17].

Согласно гипотезе оксидативного стресса бронхиальная астма, триггерами обострения которой являются поллютанты, ассоциирована с дефектами «антиоксидантных» генов - GSTM1, GSST1 и NQO1. В таких случаях снижена активность этих генов. Опубликованы данные о том, GSTM1-недействительный генетический вариант ассоциирован с дебютом астмы в молодом возрасте и более выраженной обструкцией у детей, которые на внутриутробном этапе развития подвергались воздействию табака [18]. Курение, воздействие табака в период внутриутробного развития ребенка связывают с возрастающей экспрессией mi-223 как в материнских моноцитах, так и в моноцитах плода из пуповинной крови, что приводит к уменьшению числа Т-регуляторных лимфоцитов [19]. У подвергающихся курению детей обнаружили гиперметилирование CpG последовательности, что приводит к снижению синтеза γ -интерферона [20]. Более того, описано, что у ребенка выше риск астмы, если его бабушка курила, будучи беременной его матерью. В эксперименте на крысах получили подобные данные. Никотин во время беременности приводил к нарушению функции легких у потомства F1 (дети) и F2 (внуки). Любопытен факт, что риск астмы у детей от матерей, которые курили во время беременности, снижается при условии грудного вскармливания не менее 3 месяцев и отсутствии рецидивирующих заболеваний нижних дыхательных путей [21].

Отечественные ученые проанализировали показатели функции внешнего дыхания у взрослых пациентов с астмой с учетом аллельного состояния генов GSTM1 и GSTT1 и пришли к выводу о необходимости назначения лекарственных средств в более высоких дозах [22], причина и механизм развития такой картины, к сожалению, не были раскрыты.

Эпигенетические механизмы сейчас находятся в стадии активного изучения [14]. Гипотеза развивающегося здоровья и заболевания говорит о том, что внешние факторы в период внутриутробного развития определяют заболевания человека в последующем. Предполагают, что некоторые гены, ответственные за работу легких,

активируются уже в пренатальном периоде. Например, ADAM33, ген, который ассоциирован с развитием астмы и гиперреактивностью бронхов, экспрессируется в бронхах и окружающей их мезенхиме на 8-10 неделе развития плода [21].

Одним из мощнейших факторов риска аллергии у ребенка признан отягощенный наследственный анамнез, что известно уже давно. Доказано, что статус атопии беременной женщины влияет на TLR1, TLR2 и TLR1 генотип плода, что изменяет экспрессию генов, ответственных за Т-регуляторные клетки и уровень цитокинов Т2-лимфоцитов. Кроме аллергических заболеваний матери, факторами риска являются и другие ее состояния: ожирение (индекс массы тела 35 и более) и чрезмерная прибавка массы тела во время беременности (25 кг и более) повышают шанс дебюта астмы у ребенка к возрасту 7 лет, но не влияют на реализацию атопического дерматита и аллергического ринита. У детей, матери которых страдают ожирением, снижается число эозинофилов, CD4+ клеток в пуповинной крови, изменяется ответ на лиганды Toll-подобных рецепторов и уровни цитокинов [21].

Проведено много работ по изучению питания беременной женщины как фактора профилактики аллергических заболеваний детей. Данные исследований по превентивной роли потребления рыбы и рыбьего жира крайне противоречивы [23, 24, 25, 26].

Фолиевая кислота, которая традиционно рекомендуется беременным для профилактики патологии нервной трубки плода, в некоторых исследованиях была связана с повышенным уровнем атопии у ребенка. Повышение риска атопии в этом случае связывают с метилированием ДНК [18, 21]. Другие авторы убеждены, что повышенный риск атопии краткосрочный и преходящий, связан с приемом фолиевой кислоты женщиной в поздних сроках беременности [27].

Также опубликованы противоречивые данные о связи приема беременной витаминов К, Д, А, Е и риска развития астмы у ребенка [21, 28].

Голодание во время беременности также запускает метилирование ДНК [29].

Загрязнение воздуха также вносит свой вклад в эпигенетику [30]. Пренатальное воздействие поллютантов фталатов может повышать риск астмы у ребенка через механизм метилирования ДНК [32].

Различные отрицательные эмоции и стрессы (развод, потеря работы), переносимые бе-

ременной женщиной, опосредованно через рецепторы к глюкокортикостероидам приводят к метилированию ДНК [32].

Описано, что способ родоразрешения влияет на риск развития аллергического заболевания, в том числе и бронхиальной астмы. Предполагают, что у детей, рожденных путем операции кесарева сечения, сниженное содержание бактериоидов в кишечной микробиоте и измененный Th-1 клеточный ответ сохраняются на протяжении 2 лет жизни, что может способствовать реализации астмы [21]. Определенную роль в эпигенетике отводят микробиоте. Доказано, что состояние микробиоты кишечника беременной связано с риском развития аллергических заболеваний и метаболических нарушений у ребенка [28].

Другие средовые факторы (например, примесь в воде мышьяка и некоторых металлов) могут изменять активность генов не только через метилирование ДНК, но и через ацетилирование гистонов или экспрессию микроРНК [14, 18, 33].

Группой ученых из США было проведено исследование, учитывающее генотип, экспрессию генов и метаболизм. Был сделан вывод о том, что обмен сфинголипидов связан с контролем астмы. Доказано, что арахидоновая кислота может изменять экспрессию генов, ответственных за воспаление, через ген PRKCE, через связывающий G-белок рецептор и активность GTP-азы, вероятно, через GNA12 и CHN1 [34].

С данными о важной роли средовых факторов на ранних этапах развития контрастируют данные ученых из Дании. Они обследовали 850 монозиготных и 2279 дизиготных пар близнецов в возрасте 3-9 лет. Изучалась роль срока гестации к моменту рождения, способа родоразрешения (кесарево сечение), возраста матери к моменту родов, условий проживания родителей, сезона рождения и курения матерью во время беременности в развитии атопических заболеваний. Не было получено убедительных данных действия анализируемых факторов риска на генетическую составляющую, авторы пишут о доминирующей роли других, вероятно, не ген-средовых взаимодействий [35].

Заключение

Итак, резюмируем вышеизложенное: к настоящему моменту установлена роль многих генов в развитии бронхиальной астмы, известны внешнесредовые факторы, опосредующие ее

развитие, доказана роль эпигенетики в патогенезе заболевания, подробно охарактеризованы некоторые молекулярные механизмы эпигенетики. Огромная ставка сделана на эпигенетику как на ключ к пониманию глубинных механизмов реализации астмы и новых подходов к лечению людей с этим заболеванием. Однако полученные данные порой противоречивы, что, по мнению самих авторов, требует большего объема исследований. Много усилий направлено на развитие этого направления в надежде на то, что эпигенетика позволит справиться с наиболее трудными моментами в терапии множества заболеваний, в том числе и бронхиальной астмы.

Литература

1. International consensus on (ICON) pediatric asthma / N. G. Papadopoulos [et al.] // *Allergy*. – 2012 Aug. – Vol. 67, N 8. – P. 976–997.
2. 2017 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention [Electronic resource]. – Mode of access: <http://ginasthma.org/2017-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>. – Date of access: 24.03.2017.
3. Global Atlas of Asthma / European Academy of Allergy and Clinical Immunology ; editors C. A. Akdis, I. Agache. – Zurich, 2013. – 179 p.
4. Portelli, M. Genome-Wide Association Studies in Asthma [Electronic resource] / M. Portelli, I. Sayers. – Mode of access: <http://www.els.net/WileyCDA/ElsArticle/refId-a0024639.html>. – Date of access: 04.04.2017.
5. March, M. E. Genetic polymorphisms and associated susceptibility to asthma / M. E. March, P. M. Sleiman, H. Hakonarson // *Int. J. Gen. Med.* – 2013 Apr. – Vol. 6. – P. 253–265.
6. Genetic variants of 17q21 are associated with childhood-onset asthma and related phenotypes in a northeastern Han Chinese population: a case-control study / X. Yu [et al.] // *Tissue Antigens*. – 2014 May. – Vol. 83, N 5. – P. 330–336.
7. Variants of DENND1B associated with asthma in children / P. M. Sleiman [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2010 Jan. – Vol. 362, N 1. – P. 36–44.
8. Генетика бронхиальной астмы и атопии / В. М. Делягин [и др.] // *Мед. совет.* – 2012. – № 5. – С. 33–39.
9. Шаймуратов, Р. И. Долгосрочный прогноз бронхиальной астмы: от постановки диагноза до хронизации процесса / Р. И. Шаймуратов, А. А. Визель // *Вестн. современ. клин. медицины*. – 2012. – Т. 5, № 1. – С. 56–62.
10. Portelli, M. A. Genetic risk factors for the development of allergic disease identified by genome-wide association / M. A. Portelli, E. Hodge, I. Sayers // *Clin. Exp. Allergy*. – 2015 Jan. – Vol. 45, N 1. – P. 21–31.
11. A large-scale, consortium-based genomewide association study of asthma / M. F. Moffatt [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2010 Sep. – Vol. 363, N 13. – P. 1211–1221.
12. Genome-wide association study to identify genetic determinants of severe asthma / Y. I. Wan [et al.] // *Thorax*. – 2012 Sep. – Vol. 67, N 9. – P. 762–768.

13. A genome-wide association study identifies CDHR3 as a susceptibility locus for early childhood asthma with severe exacerbations / K. Bonnelykke [et al.] // *Nat. Genet.* – 2014 Jan. – Vol. 46, N 1. – P. 51–55.
14. Ванюшин, Б. Ф. Эпигенетика сегодня и завтра / Б. Ф. Ванюшин // *Вавилов. журн. генетики и селекции.* – 2013. – Т. 17, № 4/2. – С. 805–832.
15. Brunst, J. K. Integrating mitochondriomics in children's environmental health / J. K. Brunst, A. A. Baccarelli, R. J. Wright // *J. Appl. Toxicol.* – 2015 Sep. – Vol. 35, N 9. – P. 976–991.
16. Эпигенетические механизмы действия транскрипционных факторов в патогенезе бронхиальной астмы / В. Н. Минеев [и др.] // *Ученые зап. СпбГМУ им. акад. И. П. Павлова.* – 2012. – Т. 19, № 1. – С. 6–11.
17. Анализ межгенных и ген-средовых взаимодействий, predisполагающих к бронхиальной астме / Б. Ц. Батожаргалова [и др.] // *Перм. мед. журн.* – 2014. – Т. 31, № 2. – С. 46–55.
18. Peden, D. B. Does air pollution really cause allergy? / D. B. Peden // *Clin. Exp. Allergy.* – 2015 Jan. – Vol. 45, N 1. – P. 3–5.
19. Maternal and cord blood miR-223 expression associates with prenatal tobacco smoke exposure and low regulatory T-cell numbers / G. Herberth [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2014 Feb. – Vol. 133, N 2. – P. 543–550.
20. Secondhand smoke in combination with ambient air pollution exposure is associated with increased CpG methylation and decreased expression of IFN-gamma in T effector cells and Foxp3 in T regulatory cells in children / A. Kohli [et al.] // *Clin. Epigenetics.* – 2012 Sep. – Vol. 4, N 1. – P. 17.
21. Lockett, G. A. Does allergy begin in utero? / G. A. Lockett, J. Huoman, J. W. Holloway // *Pediatr. Allergy. Immunol.* – 2015 Aug. – Vol. 26, N 5. – P. 394–402.
22. Функция внешнего дыхания у пациентов с бронхиальной астмой с учетом генетического полиморфизма / Н. И. Дударева [и др.] // *Здравоохранение.* – 2013. – № 6. – С. 4–6.
23. Maternal fish intake during pregnancy and atopy and asthma in infancy / I. Romieu [et al.] // *Clin. Exp. Allergy.* – 2007 Apr. – Vol. 37, N 4. – P. 518–525.
24. Effect of n-3 long chain polyunsaturated fatty acid supplementation in pregnancy on infants' allergies in first year of life: randomised controlled trial / D. J. Palmer [et al.] // *BMJ.* – 2012. – Vol. 344. – P. e184.
25. Maternal fish consumption during pregnancy and risks of wheezing and eczema in childhood: the Generation Study / E. T. Leermakers [et al.] // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 2013 Apr. – Vol. 67, N 4. – P. 353–359.
26. Increased intake of oily fish in pregnancy: effects on neonatal immune responses and on clinical outcomes in infants at 6 months / P. S. Noakes [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2012. – Vol. 95. – P. 395–404.
27. Brown, S. B. Maternal folate exposure in pregnancy and childhood asthma and allergy: a systematic review / S. B. Brown, K. W. Reeves, E. R. Bertone-Johnson // *Nutr. Rev.* – 2014 Jan. – Vol. 72, N 1. – P. 55–64.
28. Mechanisms of allergic disease–environmental and genetic determinants for the development of allergy / D. E. Campbell [et al.] // *Clin. Exp. Allergy.* – 2015 May. – Vol. 45, N 5. – P. 844–858.
29. DNA methylation signatures link prenatal famine exposure to growth and metabolism / E. W. Tobin [et al.] // *Nat. Commun.* – 2014 Nov. – Vol. 5. – P. 5592.
30. Genomics and the respiratory effects of air pollution exposure / J. W. Holloway [et al.] // *Respirology.* – 2012 May. – Vol. 17, N 4. – P. 590–600.
31. Effects of phthalate exposure on asthma may be mediated through alterations in DNA methylation / I. J. Wang [et al.] // *Clin. Epigenetics.* – 2015 Mar. – Vol. 7. – P. 27.
32. Lim, R. Maternal stress during pregnancy increases neonatal allergy susceptibility: role of glucocorticoids / R. Lim, A. V. Fedulov, L. Kobzik // *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.* – 2014 Jul. – Vol. 307, N 2. – P. L141–148.
33. Ambient particulate air pollution and microRNAs in elderly men / S. Fossati [et al.] // *Epidemiology.* – 2014 Jan. – Vol. 25, N 1. – P. 68–78.
34. The metabolomics of asthma control: a promising link between genetics and disease / M. J. McGeachie [et al.] // *Imm. Inflamm. Dis.* – 2015. – Vol. 3, N 3. – P. 224–238.
35. Gene–environment interaction in atopic diseases: a population-based twin study of early-life exposures / N. Kahr [et al.] // *Clin. Respir. J.* – 2015 Jan. – Vol. 9, N 1. – P. 79–86.

Поступила 02.11.2016 г.

Принята в печать 04.04.2017 г.

References

1. Papadopoulos NG, Arakawa H, Carlsen KH, Custovic A, Gern J, Lemanske R, et al. International consensus on (ICON) pediatric asthma. *Allergy*. 2012 Aug;67(8):976–97. doi: 10.1111/j.1398-9995.2012.02865.x
2. 2017 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention [Internet]. [cited 2017 Mar 24]. Available from: <http://ginasthma.org/2017-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>.
3. European Academy of Allergy and Clinical Immunology; Akdis CA, Agache I, editors. *Global Atlas of Asthma*. Zurich; 2013. 179 p.
4. Portelli M, Sayers I. Genome-Wide Association Studies in Asthma [Internet]. 2017 [cited 2017 Apr 04]. Available from: <http://www.els.net/WileyCDA/ElsArticle/refId-a0024639.html>.
5. March ME, Sleiman PM, Hakonarson H. Genetic polymorphisms and associated susceptibility to asthma. *Int J Gen Med*. 2013 Apr;6:253–65. doi: 10.2147/IJGM.S28156
6. Yu X, Yu C, Ren Z, Deng Y, Song J, Zhang H, et al. Genetic variants of 17q21 are associated with childhood-onset asthma and related phenotypes in a northeastern Han Chinese population: a case–control study. *Tissue Antigens*. 2014 May;83(5):330–6. doi: 10.1111/tan.12342
7. Sleiman PM, Flory J, Imielinski M, Bradfield JP, Annaiah K, Willis-Owen SA, et al. Variants of DENND1B associated with asthma in children. *N Engl J Med*. 2010 Jan;362(1):36–44. doi: 10.1056/NEJMoa0901867
8. Delyagin VM, Arakcheeva EE, Urazbagambetov A,

- Budchanov YuI. Genetics of asthma and atopy. *Med Sovet*. 2012;(5):33-9. (In Russ.)
9. Shaymuratov R, VizeI' AA. Long-term prognosis of asthma: from diagnosis to chronic process. *Vestn Sovremen Klin Meditsiny*. 2012;5(1):56-62. (In Russ.)
10. Portelli MA, Hodge E, Sayers I. Genetic risk factors for the development of allergic disease identified by genome-wide association. *Clin Exp Allergy*. 2015 Jan;45(1):21-31. doi: 10.1111/cea.12327
11. Moffatt MF, Gut IG, Demenais F, Strachan DP, Bouzigon E, Heath S, et al. A large-scale, consortium-based genomewide association study of asthma. *N Engl J Med*. 2010 Sep;363(13):1211-21. doi: 10.1056/NEJMoa0906312
12. Wan YI, Shrine NR, Soler Artigas M, Wain LV, Blakey JD, Moffatt MF, et al. Genome-wide association study to identify genetic determinants of severe asthma. *Thorax*. 2012 Sep;67(9):762-8. doi: 10.1136/thoraxjnl-2011-201262
13. Bønnelykke K, Sleiman P, Nielsen K, Kreiner-Møller E, Mercader JM, Belgrave D, et al. A genome-wide association study identifies CDHR3 as a susceptibility locus for early childhood asthma with severe exacerbations. *Nat Genet*. 2014 Jan;46(1):51-5. doi: 10.1038/ng.2830
14. Vanyushin BF. Epigenetics today and tomorrow. *Vavilov Zhurn Genetiki Selektii*. 2013;17(4-2):805-32. (In Russ.)
15. Brunst KJ, Baccarelli AA, Wright RJ. Integrating mitochondriomics in children's environmental health. *J Appl Toxicol*. 2015 Sep;35(9):976-91. doi: 10.1002/jat.3182
16. Mineev VN, Sorokina LN, Nema MA, Uspenskaya YuK. Epigenetic mechanisms of action of transcription factors in the pathogenesis of bronchial asthma. *Uchenye Zap SPbGMU im akad IP Pavlova*. 2012;19(1):6-11. (In Russ.)
17. Batozhargalova BTs, Petrova NV, Timkovskaya ES, Mizernitskiy YuL, Zinchenko RA. Analysis of intergenic and gene-environmental interactions predisposing to bronchial asthma. *Perm Med Zhurn*. 2014;31(2):46-55. (In Russ.)
18. Peden DB. Does air pollution really cause allergy? *Clin Exp Allergy*. 2015 Jan;45(1):3-5. doi: 10.1111/cea.12414
19. Herberth G, Bauer M, Gasch M, Hinz D, Röder S, Olek S. Maternal and cord blood miR-223 expression associates with prenatal tobacco smoke exposure and low regulatory T-cell numbers. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Feb;133(2):543-50. doi: 10.1016/j.jaci.2013.06.036
20. Kohli A, Garcia MA, Miller RL, Maher C, Humblet O, Hammond SK, et al. Secondhand smoke in combination with ambient air pollution exposure is associated with increased CpG methylation and decreased expression of IFN-gamma in T effector cells and Foxp3 in T regulatory cells in children. *Clin Epigenetics*. 2012 Sep;4(1):17. doi: 10.1186/1868-7083-4-17
21. Lockett GA, Huoman J, Holloway JW. Does allergy begin in utero? *Pediatr Allergy Immunol*. 2015 Aug;26(5):394-402. doi: 10.1111/pai.12408
22. Dudareva NI, Levanskiy OG, Shimkevich AM, Aksenova EA, Danilenko NG, Denchuk LN. The function of external respiration in patients with bronchial asthma taking into account genetic polymorphism. *Zdravookhranenie*. 2013;(6):4-6. (In Russ.)
23. Romieu I, Torrent M, Garcia-Esteban R, Ferrer C, Ribas-Fitó N, Antó JM, et al. Maternal fish intake during pregnancy and atopy and asthma in infancy. *Clin Exp Allergy*. 2007 Apr;37(4):518-25.
24. Palmer DJ, Sullivan T, Gold MS, Prescott SL, Heddle R, Gibson RA, et al. Effect of n-3 long chain polyunsaturated fatty acid supplementation in pregnancy on infants' allergies in first year of life: randomised controlled trial. *BMJ*. 2012;344:e184. doi: 10.1136/bmj.e184
25. Leermakers ET, Sonnenschein-van der Voort AM, Heppe DH, de Jongste JC, Moll HA, Franco OH, et al. Maternal fish consumption during pregnancy and risks of wheezing and eczema in childhood: the Generation Study. *Eur J Clin Nutr*. 2013 Apr;67(4):353-9. doi: 10.1038/ejcn.2013.36
26. Noakes PS, Vlachava M, Kremmyda L-S, Diaper ND, Miles EA, Erlewyn-Lajeunesse M. Increased intake of oily fish in pregnancy: effects on neonatal immune responses and on clinical outcomes in infants at 6 months. *Am J Clin Nutr*. 2012;95:395-404. doi: 10.3945/ajcn.111.022954
27. Brown SB, Reeves KW, Bertone-Johnson ER. Maternal folate exposure in pregnancy and childhood asthma and allergy: a systematic review. *Nutr Rev*. 2014 Jan;72(1):55-64.
28. Campbell DE, Boyle RJ, Thornton CA, Prescott SL. Mechanisms of allergic disease—environmental and genetic determinants for the development of allergy. *Clin Exp Allergy*. 2015 May;45(5):844-58. doi: 10.1111/cea.12531
29. Tobi EW, Goeman JJ, Monajemi R, Gu H, Putter H, Zhang Y, et al. DNA methylation signatures link prenatal famine exposure to growth and metabolism. *Nat Commun*. 2014 Nov;5:5592. doi: 10.1038/ncomms6592
30. Holloway JW, Savarimuthu Francis S, Fong KM, Yang IA. Genomics and the respiratory effects of air pollution exposure. *Respirology*. 2012 May;17(4):590-600. doi: 10.1111/j.1440-1843.2012.02164.x
31. Wang IJ, Karmaus WJ, Chen SL, Holloway JW, Ewart S. Effects of phthalate exposure on asthma may be mediated through alterations in DNA methylation. *Clin Epigenetics*. 2015 Mar;7:27. doi: 10.1186/s13148-015-0060-x
32. Lim R, Fedulov AV, Kobzik L. Maternal stress during pregnancy increases neonatal allergy susceptibility: role of glucocorticoids. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2014 Jul;307(2):L141-8. doi: 10.1152/ajplung.00250.2013
33. Fossati S, Baccarelli A, Zanobetti A, Hoxha M, Vokonas PS, Wright RO, et al. Ambient particulate air pollution and microRNAs in elderly men. *Epidemiology*. 2014 Jan;25(1):68-78. doi: 10.1097/EDE.0000000000000026
34. McGeachie MJ, Dahlin A, Qiu W, Croteau-Chonka DC, Savage J, Wu AC. The metabolomics of asthma control: a promising link between genetics and disease. *Immun Inflamm Dis*. 2015;3(3):224-38. doi: 10.1002/iid3.61
35. Kahr N, Naeser V, Stensballe LG, Kyvik KO, Skytthe A, Backer V, et al. Gene-environment interaction in atopic diseases: a population-based twin study of early-life exposures. *Clin Respir J*. 2015 Jan;9(1):79-86. doi: 10.1111/crj.12110

Submitted 02.11.2016

Accepted 04.04.2017

Сведения об авторах:

Ненартович И.А. – к.м.н., доцент кафедры поликлинической педиатрии, Белорусская медицинская академия последипломного образования.

Information about authors:

Nenartovich I.A. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Ambulant Pediatrics, Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 220013, г. Минск, ул. П.Бровки, д. 3, корп. 3, Белорусская медицинская академия последипломного образования, кафедра поликлинической педиатрии. E-mail: i.nenartovich@vnauke.by – Ненартович Ирина Антоновна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210013, Minsk, 3 P. Brovki str., 3, Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education. E-mail: i.nenartovich@vnauke.by – Irina A. Nenartovich.