

УДК 616.248-053.2:616-037]577.212:612.017.1(001.18)

DOI: 10.36604/1998-5029-2022-86-56-61

## ПРОГНОЗИРОВАНИЕ НЕКОНТРОЛИРУЕМОГО ТЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ НА ОСНОВЕ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ СИГНАЛЬНЫХ МОЛЕКУЛ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ И ГЕНОВ ДЕТОКСИКАЦИИ

Е.Н.Супрун

*Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства, 680022, г. Хабаровск, ул. Воронежская 49, корп. 1*

**РЕЗЮМЕ. Цель.** Изучить возможность прогнозирования контроля бронхиальной астмы (БА) на различных этапах развития заболевания на основе учета генетических полиморфизмов Toll-подобных рецепторов, цитокинов и генов системы детоксикации с использованием статистического метода обучающихся нейронных сетей. **Материалы и методы.** Обследовано 167 детей с бронхиальной астмой, определялась степень контроля, методом ПЦР выявляли следующие мутации: TLR2-Arg753Glu, TLR4-Asp299Gly, TLR4-Ghr399Ile, TLR9-T1237C, TLR9-A2848G; IL4-C589T, IL6-C174G, IL10-G1082A, IL10-C592A, IL10-C819T, IL12B-A1188C, TNF $\alpha$ -G308A; GSTM, GSTT, GSTM/GSTT, GSTP1 Ile105Val, GSTP1 Ala114Val. Для моделирования нейронных сетей использован пакет STATISTICA Automated Neural Networks. **Результаты.** Модель построена на основе архитектуры многослойного перцептрона MLP (15-9-3) со слоем из 15 входных нейронов (по количеству анализируемых переменных), скрытым промежуточным слоем из 9 нейронов и выходным слоем из 3 нейронов по количеству значений классифицируемой переменной (контроль). Алгоритмом обучения выбран BFGS, как наиболее адекватный задаче классификации. Функция ошибок выбрана традиционно в виде суммы квадратов отклонений. Функция активации выходных нейронов – Softmax. Функция активации промежуточного слоя – гиперболическая. Объем обучающей выборки составил 88 наборов. Объем выборок для тестирования и контроля качества модели составил 36 наборов. В итоге полученная модель смогла предсказать 79,01% правильных значений целевой переменной (степень контроля БА). **Заключение.** Применение разработанной программы позволяет прогнозировать возможность развития неконтролируемой или частично контролируемой БА на любом этапе заболевания, включая доклинический и донозологический для групп с высоким риском развития БА. Это может позволить индивидуально корректировать меры вторичной и даже первичной профилактики БА в рамках персонализации терапевтических подходов.

**Ключевые слова:** дети, бронхиальная астма, прогнозирование контроля течения астмы, генетические полиморфизмы Toll-подобных рецепторы, цитокины, гены системы детоксикации, статистический метод обучающихся нейронных сетей.

## PREDICTION OF UNCONTROLLED COURSE OF BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN BASED ON POLYMORPHISMS OF GENES OF SIGNALING MOLECULES OF THE IMMUNE SYSTEM AND DETOXIFICATION GENES

E.N.Suprun

*Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection, 49/1 Voronezhskaya Str., Khabarovsk, 680022, Russian Federation*

**SUMMARY. Aim.** To study the possibility of predicting the asthma control at various stages of the development of

### Контактная информация

Евгений Николаевич Супрун, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, группа медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка, Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства, 680022, Россия, г. Хабаровск, ул. Воронежская 49, корп. 1. E-mail: iomid@yandex.ru

### Correspondence should be addressed to

Evgeniy N. Suprun, MD, PhD (Med.), Senior Staff Scientist of the Group of Health and Environmental Problems of Mother and Child Health, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection, 49/1 Voronezhskaya Str., Khabarovsk, 680022, Russian Federation. E-mail: iomid@yandex.ru

### Для цитирования:

Супрун Е.Н. Прогнозирование неконтролируемого течения бронхиальной астмы у детей на основе полиморфизмов генов сигнальных молекул иммунной системы и генов детоксикации. 2022. Вып.86. С.56–61. DOI: 10.36604/1998-5029-2022-86-56-61

### For citation:

Suprun E.N. Prediction of uncontrolled course of bronchial asthma in children based on polymorphisms of genes of signaling molecules of the immune system and detoxification genes. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2022; (86):56–61 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2022-86-56-61

the disease, possibly on the basis of taking into account the genetic polymorphisms of Toll-like receptors, cytokines and detoxification system genes using the statistical method of learning neural networks. **Materials and methods.** We examined 167 children with bronchial asthma. The degree of asthma control was determined, the following mutations were detected: TLR2-Arg753Glu, TLR4-Asp299Gly, TLR4-Ghr399Ile, TLR9-T1237C, TLR9-A2848G; IL4-C589T, IL6-C174G, IL10-G1082A, IL10-C592A, IL10-C819T, IL12B-A1188C, TNFa-G308A; GSTM, GSTT, GSTM/GSTT, GSTP1 Ile105Val, GSTP1 Ala114Val, by PCR. The STATISTICA Automated Neural Networks package was used to model neural networks. **Results.** The model is based on the MLP (15-9-3) multilayer perceptron architecture with a layer of 15 input neurons (by the number of analyzed variables), a hidden intermediate layer of 9 neurons and an output layer of 3 neurons by the number of values of the classified variable (control). The training algorithm was chosen by BFGS as the most adequate to the classification task. The error function is traditionally chosen as the sum of squared deviations. The activation function of output neurons is Softmax. The activation function of the intermediate layer is hyperbolic. The volume of the training sample was 88 sets. The volume of samples for testing and quality control of the model was 36 sets. The resulting model was able to predict 79.01% of the correct values of the target variable (the degree of asthma control). **Conclusion.** The application of the developed program makes it possible to predict the possibility of uncontrolled or partially controlled asthma at any stage of the disease, including preclinical and pre-nosological for groups with a high risk of asthma. This allows you to individually adjust the measures of secondary and even primary prevention of asthma within the personalization of therapeutic approaches.

*Key words: children, bronchial asthma, asthma control prediction, genetic polymorphisms Toll-like receptors, cytokines, genes of the detoxification system, statistical method of learning neural networks.*

Бронхиальная астма (БА) – одно из самых распространенных хронических заболеваний дыхательной системы, как у взрослых, так и у детей. В последние десятилетия отмечается рост распространенности БА и сейчас она достигает 15-18% среди детской популяции населения Земли [1]. Россия [2] и Хабаровский край [3], не составляют исключения из этой тенденции, отмечен двукратный рост распространенности БА среди детей Хабаровского края в период с 2005 по 2020 гг. (подростки – с 12 до 25%, дети до 14 лет – с 11 до 20%). При этом доля больных, у которых достигнут контроль БА, не превышает 30%, полный контроль достигается лишь у 5%. Даже когда базисная терапия осуществляется под непосредственным наблюдением специалистов, согласно принятых схем терапии, с бесплатным предоставлением препаратов, в группе больных БА без значимой сопутствующей патологии полного контроля удаётся добиться лишь у 34% пациентов, хорошего – у 38% и 28% больных остаётся с неконтролируемым течением патологического процесса [4]. В России имеют место сходные соотношения степеней контроля заболевания [5]. Поэтому именно выявление групп риска и прогнозирование неконтролируемого течения БА является одной из важнейших задач в курации данного заболевания.

Несмотря на то, что БА у детей является мультифакториальным заболеванием и причины ее неконтролируемого течения весьма разнообразны, в основе, особенно у детей, как правило, лежит атопическое воспаление. В свою очередь, атопия является нарушением с полигенным наследованием, поэтому полиморфизмы системы генов, обуславливающих ее реализацию, представляют особый интерес, как базис различной реакции на провоцирующие и терапевтические воздействия в разных группах пациентов, страдающих БА [6–8].

Поскольку в основе атопии вообще и БА в частности лежит нарушение распознавания типа антигена, то

большой интерес для исследования представляют полиморфизмы генов, кодирующих белки распознавания (Toll-подобные рецепторы) [9–11]. Следующим уровнем регуляции любого, в том числе атопического, воспаления является цитокиновая сеть, поэтому не меньший интерес представляют полиморфизмы генов основных коммуникативных молекул иммунитета – цитокинов.

Атопическое воспаление в первую очередь обусловлено врождёнными факторами, однако вероятность и срок их реализации, а также течение заболевания после его начала могут значительно модифицироваться под воздействием разнообразных экзогенных факторов [12–14]. Одним из основных барьеров, защищающих организм от негативных воздействий окружающей среды, является система генов детоксикации. Установлено, что на проявление БА влияют отдельные типы метаболической активности генов детоксикации ксенобиотиков [15–17].

Именно анализ полиморфизмов генов позволяет осуществлять наиболее ранний прогноз развития неконтролируемой БА даже до клинической манифестации самого заболевания как такового, если имеются основания предполагать высокий риск его возникновения.

Важным является тот факт, что фенотипические проявления атопии зависят не от одной конкретной мутации, а от комплекса полиморфизмов генов-предикторов в их взаимодействии. На течение БА и контроль над этим заболеванием влияют не столько отдельные мутации и вызываемые ими изменения в конкретных цепочках реализации иммунного ответа, сколько их сочетания, приводящие к интерференции сигналов в регуляторных сетях иммунитета.

В связи с этим методы классической статистики при поиске конкретных факторов риска и оценки их влияния на клинические характеристики БА у детей оказываются недостаточно эффективны. В таких си-

туациях, характеризующихся нечеткими и взаимодействующими параметрами с нелинейным характером их влияния и взаимодействия, заведомой неполнотой анализируемых данных и неочевидным алгоритмом получения результата, наиболее оптимальным статистическим инструментом являются обучающиеся нейронные сети.

Задача нейронной сети состоит в том, чтобы построить наиболее адекватную зависимость между входами и выходом, путем подгонки и композиции различных функций по имеющимся примерам исходных данных (наблюдениям).

Нейронные сети позволяют решать основные прикладные задачи, включая регрессию и классификацию. Регрессионные задачи рассматривают взаимосвязи между рядом входных переменных  $X$  и непрерывными выходными переменными  $T$  (целевые переменные). В задачах классификации для заданного множества входных значений ставится в соответствии метка класса из категориальной целевой переменной. Прогнозирование контролируемости БА относится именно к задачам классификации, поскольку целевые переменные прогноза являются по своей природе категориальными – степень контроля над заболеванием [18, 19].

Целью настоящего исследования является изучение возможности прогнозирования контроля БА на различных этапах развития заболевания на основе учета генетических полиморфизмов Toll-подобных рецепторов, цитокинов и генов системы детоксикации с использованием статистического метода обучающихся нейронных сетей.

#### Материалы и методы исследования

Набор материала выполнен с соблюдением Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», международных этических принципов проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта (WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013), решения комитета по биомедицинской этике Хабаровского филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательского института охраны материнства и детства.

Нами обследовано 167 детей с БА наблюдавшихся в клинике Научно-исследовательского института охраны материнства и детства в период с 2017 по 2021 гг. в возрасте от 1 до 17 лет, проживающих в Дальневосточном федеральном округе (Хабаровский край, Еврейская автономная область, Амурская область), Средний возраст детей составил  $7,3 \pm 1,6$  года, 55% – мальчики, 45% – девочки; у 40% из них была легкая степень БА, у 48% средней тяжести и у 12% – тяжелое течение заболевания, средний астматический стаж на момент поступления по данным анамнеза составил  $42 \pm 7,1$  месяцев.

Критерии включения в эти группы: подтверждение

диагноза БА, наличие доказательства ее атопического генеза – сенсibilизация к респираторным аллергенам.

Критерии исключения: наличие других бронхолегочных патологий и острых инфекционных заболеваний на момент обследования.

Степень контроля определялась исходя из Федеральных клинических рекомендаций по диагностике и лечению БА [20].

Выявлялись следующие мутации в генах, кодирующих Toll-подобные рецепторы: TLR2-Arg753Glu, TLR4-Asp299Gly, TLR4-Ghr399Ile, TLR9-T1237C, TLR9-A2848G; интерлейкины: IL4-C589T, IL6-C174G, IL10-G1082A, IL10-C592A, IL10-C819T, IL12B-A1188C, TNF $\alpha$ -G308A, генах системы детоксикации: GSTM, GSTT, GSTM/GSTT, GSTP1 Ile105Val, GSTP1 Ala114Val. Определение полиморфизмов проводилось методом ПЦР с использованием для выделения ДНК и амплификации наборов НПФ «Литех» (г. Москва), учет продуктов амплификации проводился методом электрофореза в агарозном геле.

Для моделирования нейронных сетей в данной работе был использован пакет STATISTICA. Автоматизированные нейронные сети – приложение с полной системой связей (полносвязные сети), предпочтительное для решаемых нами задач. В математической части работа выполнена при содействии научного сотрудника Научно-исследовательского института охраны материнства и детства, специалиста по информационным технологиям Алексея Владимировича Королева.

#### Результаты исследования и их обсуждение

При классическом анализе нами были получены следующие результаты (табл.).

При обработке имеющийся в данной работе информации о генетических предрасположенностях к неконтролируемому течению БА была использована нейросетевая модель со следующими характеристиками.

1. Модель построена на основе архитектуры многослойного перцептрона MLP (15-9-3) со слоем из 15 входных нейронов (по количеству анализируемых переменных), скрытым промежуточным слоем из 9 нейронов и выходным слоем из 3 нейронов по количеству значений классифицируемой переменной (контроль).

2. Алгоритм обучения выбран BFGS, как наиболее адекватный задаче классификации.

3. Функция ошибок выбрана традиционно в виде суммы квадратов отклонений.

4. Функция активации выходных нейронов – Softmax (экспоненциальная функция).

5. Функция активации промежуточного слоя – гиперболическая.

6. Объем обучающей выборки составил 88 наборов.

7. Объем выборок для тестирования и контроля качества модели составил 36 наборов.

8. В итоге полученная модель смогла предсказать 79,01% правильных значений целевой переменной (степень контроля БА).

Таблица

Основные статистические показатели значимости полиморфизмов генов сигнальных молекул и системы детоксикации, как факторов неконтролируемого течения БА

Гены	Полиморфизмы	Уилкса	Частная	F-исключ.	p-уров.	Толер.	1-толер.
TRL2	Arg753Glu	0,722037	0,992971	0,343320	0,710270	0,897993	0,102007
TRL4	Asp299Gly	0,718146	0,998350	0,080151	0,923038	0,872193	0,127807
TRL4	Ghr399Ile	0,735279	0,975088	1,239106	0,294186	0,701250	0,298750
TRL9	T1237C	0,736554	0,973399	1,325403	0,270464	0,792887	0,207113
TRL9	A2848G	0,762659	0,940081	3,091304	0,049948	0,886165	0,113835
IL4	C589T	0,722214	0,992727	0,355311	0,701864	0,785150	0,214850
IL6	C174G	0,718719	0,997554	0,118917	0,888011	0,783499	0,216501
IL10	G1082A	0,717035	0,999897	0,005013	0,995000	0,901374	0,098626
IL10	C592A	0,744021	0,963631	1,830494	0,165829	0,666920	0,333080
IL10	C819T	0,726440	0,986952	0,641185	0,528885	0,718785	0,281215
IL12B	A1188C	0,724568	0,989502	0,514561	0,599385	0,827870	0,172130
TNF	G308A	0,759405	0,944109	2,871168	0,061458	0,869208	0,130792
GSTM+T	GSTM_T	0,735233	0,975148	1,236024	0,295072	0,791848	0,208152
GSTP1	Ile105Val	0,774101	0,926186	3,865282	0,024259	0,793451	0,206549
GSTP1	Ala114Val	0,720542	0,995031	0,242217	0,785360	0,781872	0,218128

Полученные результаты были использованы при создании электронной программы, предназначенной для прогнозирования неконтролируемого течения БА на различных этапах развития заболевания, включая донозологический – «Прогнозирование неконтролируемого течения БА на основе разнообразия полиморфизмов генов молекул сигнальной системы», данная программа в настоящий момент находится на стадии регистрации.

#### Заключение

Таким образом, при применении разработанной программы мы можем с достаточно большой вероятностью (79,01%) прогнозировать возможность развития неконтролируемой или частично контролируемой астмы на любом этапе заболевания,

включая доклинический и донозологический для групп с высоким риском развития БА в принципе. Это может позволить индивидуально корректировать меры вторичной и даже первичной профилактики БА в рамках персонализации терапевтических подходов.

#### Конфликт интересов

Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

#### Conflict of interest

The author declares no conflict of interest

#### Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

#### Funding Sources

This study was not sponsored

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (2020 update). URL: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)
2. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 5-е изд., перераб. и доп. М.: Оригинал-макет, 2017. 160 с. ISBN: 978-5-9909505-3-5. URL: <http://astgm.ru/wp-content/uploads/2018/10/Natsionalnaya-programma-BA-u-detej.-Strategiya-lecheniya-i-profilaktika.pdf>
3. О состоянии службы охраны здоровья женщин и детей в Хабаровском крае (статистические материалы) 2020. Хабаровск, 2021. URL: <https://miac.medkhv.ru/federal-reports/>
4. NHWS – National Health and Wellness Survey. URL: <https://www.kantarhealth.com/docs/datasheets/kh-national-health-and-wellness-survey.pdf>. (15.04.2019).
5. Архипов В.В., Григорьева Е.В., Гавришина Е.В. Контроль над бронхиальной астмой в России: результаты



многоцентрового наблюдательного исследования НИКА // Пульмонология. 2011. №6. С.87–93. EDN: RCMQNO. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2011-0-6-87-93>

6. Виткина Т.И., Новгородцева Т.П., Калинина Е.П., Лобанова Е.Г., Антонюк М.В. Иммунные механизмы формирования бронхиальной астмы контролируемого и частично контролируемого течения // Медицинская иммунология. 2019. Т.21, №3. С.495–502. EDN: ACFPTR. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2019-3-495-502>

7. Смольникова М.В., Смирнова С.В., Ильенкова Н.А., Коноплева О.С. Иммунологические маркеры неконтролируемого течения атопической бронхиальной астмы у детей // Медицинская иммунология. 2017. Т.19, №4. С.453–460. EDN: ZFVBKH. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2017-4-453-460>

8. Антонюк М.В., Гвозденко Т.А., Новгородцева Т.П., Виткина Т.И., Гельцер Б.И., Юренко А.В., Минеева Е.Е., Кнышова В.В. Особенности цитокинового профиля у больных бронхиальной астмой в сочетании с ожирением // Медицинская иммунология. 2018. Т.20, №6. С.913–920. EDN: YOOZQD. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2018-6-913-920>

9. Ганковская Л.В., Намазова-Баранова Л.С., Порядин Г.В., Греченко В.В., Ганковский В.А., Алексеева А.А., Салмаси Ж.М., Казимирский А.Н., Брагвадзе Б.Г., Свитич О.А. Изменение показателей врожденного иммунитета при тяжелой бронхиальной астме у детей // Медицинская иммунология. 2019. Т.21, №1. С.99–106. EDN: VUSYDG. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2019-1-99-106>

10. Steiner M., Hawranek T., Schneider M., Ferreira F., Horejs-Hoeck J., Harrer A., Himly M. Elevated Toll-Like Receptor-Induced CXCL8 Secretion in Human Blood Basophils from Allergic Donors Is Independent of Toll-Like Receptor Expression Levels // PLoS One. 2016. Vol.11, Iss.2. e0149275. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0149275>

11. Zakeri A., Russo M. Dual role of Toll-like receptors in human and experimental asthma models // Front. Immunol. 2018. Vol.9. Article number: 1027. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01027>

12. Cevhertas L., Ogulur I., Maurer D.J., Burla D., Ding M., Jansen K., Koch J., Liu C., Ma S., Mitamura Y., Peng Y., Radzikowska U., Rinaldi A.O., Satitsuksanoa P., Globinska A., van de Veen W., Sokolowska M., Baerenfaller K., Gao Y.D., Agache I., Akdis M., Akdis C.A. Advances and recent developments in asthma in 2020 // Allergy. 2020. Vol.75, Iss.12. P.3124–3146. <https://doi.org/10.1111/all.14607>

13. Tomisa G., Horváth A., Sánta B., Keglevich A., Tamási L. Epidemiology of comorbidities and their association with asthma control // Allergy Asthma Clin. Immunol. 2021. Vol.17, Iss.1. Article number: 95. <https://doi.org/10.1186/s13223-021-00598-3>

14. Kuti B.P., Omole K.O., Kuti D.K. Factors associated with childhood asthma control in a resource-poor center // J. Family Med. Prim. Care. 2017. Vol.6, Iss.2. P.222–230. [https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc\\_271\\_16](https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_271_16)

15. Leppilahti J., Majuri M-L., Sorsa T., Hirvonen A., Piirilä P. Associations Between Glutathione-S-Transferase Genotypes and Bronchial Hyperreactivity Patients With Di-isocyanate Induced Asthma. A Follow-Up Study // Front. Med. (Lausanne). 2019. Vol.6. 220. <https://doi.org/10.3389/fmed.2019.00220>

16. Resende E.P., Todo-Bom A., Loureiro C., Mota Pinto A., Oliveiros B., Mesquita L., Silva H.C. Asthma and rhinitis have different genetic profiles for IL13, IL17A and GSTP1 polymorphisms // Rev. Port. Pneumol. 2017. Vol.23, Iss.1. P.10–16. <https://doi.org/10.1016/j.rppnen.2016.06.009>

17. Hamzah I.H., Shafi F.A.A., Al Sharqi S.A.H., Brakhas SA. Cytology and molecular study for GSTP1 effect on asthma Iraqi patients // Clin. Mol. Allergy. 2019. Vol.17. Article number: 4. <https://doi.org/10.1186/s12948-019-0108-0>

18. Хасанов А.Г., Шайбаков Д.Г., Жернаков С.В., Меньшиков А.М., Бадретдинова Ф.Ф., Суфияров И.Ф., Сагдатова Ю.Р. Нейронные сети для прогнозирования динамики развития заболеваний // Креативная хирургия и онкология. 2020. Т.10, №3. С.198–204. EDN: DZNXJA. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-3-198-204>

19. Рутковская Д., Пилиньский М., Рутковский Л. Нейронные сети, генетические алгоритмы и нечеткие системы: Пер. с польск. М.: Горячая Линия–Телеком, 2013. 384 с. ISBN: 978-5-9912-0320-3

20. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы. М.: Российское респираторное общество, 2021. URL: [https://www.spulmo.ru/upload/kr/BA\\_2021.pdf](https://www.spulmo.ru/upload/kr/BA_2021.pdf)

## REFERENCES

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (2020 update). Available at: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)
2. [The national program "Bronchial asthma in children. Strategy of treatment and prevention"]. Moscow; 2017 (in Russian). Available at: <http://astgmu.ru/wp-content/uploads/2018/10/Natsionalnaya-programma-BA-u-detej.-Strategiya-lecheniya-i-profilaktika.pdf>
3. [On the state of the women's and children's health protection service in the Khabarovsk Territory (statistical materials) 2020]. Khabarovsk: 2021 (in Russian). Available at: <https://miac.medkhv.ru/federal-reports/>
4. NHWS – National Health and Wellness Survey. Available at: <https://www.kantarhealth.com/docs/datasheets/kh-national-health-and-wellness-survey.pdf>. (15.04.2019).
5. Arkhipov V.V., Grigoryeva E.V., Gavrishina E.V. [Control of bronchial asthma in Russia: results of NIKA multi-

center observational study]. *Pulmonologiya* 2011;(6):87–93 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2011-0-6-87-93>

6. Vitkina T.I., Novgorodtseva T.P., Kalinina E.P., Lobanova E.G., Antonyuk M.V. [Immune mechanisms for development of controlled and partially controlled asthma]. *Medical Immunology (Russia)* 2019; 21(3):495–502 (in Russian). <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2019-3-495-502>

7. Smolnikova M.V., Smirnova S.V., Ilyenkova N.A., Konopleva O.S. [Immunological markers of uncontrolled atopic bronchial asthma in children]. *Medical Immunology (Russia)* 2017; 19(4):453–460 (in Russian). <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2017-4-453-460>

8. Antonyuk M.V., Gvozdenko T.A., Novgorodtseva T.P., Vitkina T.I., Geltser B.I., Yurenko A.V., Mineeva E.E., Knyshova V.V. [Features of cytokine profile in patients with bronchial asthma combined with obesity]. *Medical Immunology (Russia)* 2018; 20(6):913–920 (in Russian). <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2018-6-913-920>

9. Gankovskaya L.V., Namazova-Baranova L.S., Poriadin G.V., Grechenko V.V., Gankovsky V.A., Alekseeva A.A., Salmashi Z.M., Kazimirsky A.N., Bragvadze B.G., Svitich O.A. [Changes of innate immunity indexes in severe asthma in children.]. *Medical Immunology (Russia)* 2019; 21(1):99–106 (in Russian). <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2019-1-99-106>

10. Steiner M., Hawranek T., Schneider M., Ferreira F., Horejs-Hoeck J., Harrer A., Himly M. Elevated Toll-Like Receptor-Induced CXCL8 Secretion in Human Blood Basophils from Allergic Donors Is Independent of Toll-Like Receptor Expression Levels. *PLoS One* 2016; 11(2):e0149275. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0149275>

11. Zakeri A., Russo M. Dual role of Toll-like receptors in human and experimental asthma models. *Front. Immunol.* 2018; 9:1027. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01027>

12. Cevhertas L., Ogulur I., Maurer D.J., Burla D., Ding M., Jansen K., Koch J., Liu C., Ma S., Mitamura Y., Peng Y., Radzikowska U., Rinaldi A.O., Satitsuksanoa P., Globinska A., van de Veen W., Sokolowska M., Baerenfaller K., Gao Y.D., Agache I., Akdis M., Akdis C.A. Advances and recent developments in asthma in 2020. *Allergy* 2020; 75(12):3124–3146. <https://doi.org/10.1111/all.14607>

13. Tomisa G., Horváth A., Sánta B., Keglevich A., Tamási L. Epidemiology of comorbidities and their association with asthma control. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2021; 17(1):95. <https://doi.org/10.1186/s13223-021-00598-3>

14. Kuti B.P., Omole K.O., Kuti D.K. Factors associated with childhood asthma control in a resource-poor center. *J. Family Med. Prim. Care* 2017; 6(2):222–230. [https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc\\_271\\_16](https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_271_16)

15. Leppilahti J., Majuri M-L., Sorsa T., Hirvonen A., Piirilä P. Associations Between Glutathione-S-Transferase Genotypes and Bronchial Hyperreactivity Patients With Di-isocyanate Induced Asthma. A Follow-Up Study. *Front. Med. (Lausanne)* 2019; 6:220. <https://doi.org/10.3389/fmed.2019.00220>

16. Resende E.P., Todo-Bom A., Loureiro C., Mota Pinto A., Oliveiros B., Mesquita L., Silva H.C. Asthma and rhinitis have different genetic profiles for IL13, IL17A and GSTP1 polymorphisms. *Rev. Port. Pneumol.* 2017; 23(1):10–16. <https://doi.org/10.1016/j.rppnen.2016.06.009>

17. Hamzah I.H., Shafi F.A.A., Al Sharqi S.A.H., Brakhas SA. Cytology and molecular study for GSTP1 effect on asthma Iraqi patients. *Clin. Mol. Allergy* 2019; 17:4. <https://doi.org/10.1186/s12948-019-0108-0>

18. Hasanov A.G., Shaybakov D.G., Zhernakov S.V., Men'shikov A.M., Badretdinova F.F., Sufiyarov I.F., Sagadatova J.R. [Neural Networks in Forecasting Disease Dynamics]. *Creative Surgery and Oncology* 2020; 10(3):198–204 (in Russian). <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-3-198-204>

19. Rutkovskaya D., Pilinsky M., Rutkovsky L. [Neural networks, genetic algorithms and fuzzy systems]. Moscow; 2013 (in Russian). ISBN: 978-5-9912-0320-3

20. [Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of bronchial asthma]. Moscow: Russian Respiratory Society; 2021 (in Russian). Available at: [https://www.spulmo.ru/upload/kr/BA\\_2021.pdf](https://www.spulmo.ru/upload/kr/BA_2021.pdf)

---

#### Информация об авторе:

**Евгений Николаевич Супрун**, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, группа медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка, Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; e-mail: [iomid@yandex.ru](mailto:iomid@yandex.ru)

#### Author information:

**Evgeniy N. Suprun**, MD, PhD (Med.), Senior Staff Scientist of the Group of Health and Environmental Problems of Mother and Child Health, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection; e-mail: [iomid@yandex.ru](mailto:iomid@yandex.ru)

---

Поступила 16.11.2022  
Принята к печати 02.12.2022

Received November 16, 2022  
Accepted December 02, 2022