

DOI: 10.58490/ctjump.2026i99.4530

NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM ĐA HÌNH rs4950928 GEN *CHI3L1* VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐẾN MỨC ĐỘ KIỂM SOÁT Ở BỆNH NHÂN HEN PHẾ QUẢN

*Phạm Thị Ngọc Thảo*¹, *Võ Phạm Minh Thu*^{2*}, *Phạm Thị Ngọc Nga*²

1. Bệnh viện Lao và Bệnh phổi Tây Ninh

2. Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

*Email: vpmt@ctump.edu.vn

Ngày nhận bài: 17/3/2026

Ngày phản biện: 20/6/2026

Ngày duyệt đăng: 25/6/2026

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Hen phế quản là bệnh hô hấp đặc trưng bởi tình trạng viêm mạn tính. Gen *CHI3L1* đóng vai trò quan trọng trong tổn thương hô hấp này thông qua trung gian tế bào Th2. Tuy nhiên chưa có nhiều nghiên cứu về đa hình rs4950928 gen *CHI3L1* và mối liên quan đến mức độ kiểm soát hen. **Mục tiêu nghiên cứu:** 1. Xác định tỷ lệ đa hình rs4950928 gen *CHI3L1* trên bệnh nhân hen phế quản; 2. Xác định một số yếu tố liên quan đến mức độ kiểm soát hen trên bệnh nhân hen phế quản.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 134 bệnh nhân hen được quản lý tại Bệnh viện Lao và Bệnh phổi Tây Ninh. Thu thập qua bộ câu hỏi và xác định đa hình rs4950928 gen *CHI3L1* bằng kỹ thuật RFLP-PCR từ tháng 05/2025 đến 05/2026. **Kết quả:** Tuổi trung bình là $58,9 \pm 12,4$ tuổi, nhóm kiểm soát hen một phần chiếm tỷ lệ cao nhất là 52,6%. Đa hình rs4950928 của gen *CHI3L1* có phân bố chủ yếu là kiểu gen CC với 79,1%, phù hợp với đặc điểm di truyền của quần thể châu Á. Bệnh nhân có hút thuốc có liên quan đến không kiểm soát hen ($p=0,015$). Sự hiện diện của ít nhất một alen G (nhóm CG+GG) có mối liên quan có ý nghĩa thống kê ($p=0,002$) với tình trạng không kiểm soát hen. Bệnh nhân mang alen G (kiểu gen CG, GG) là yếu tố rủi ro độc lập khiến bệnh nhân khó đạt kiểm soát hen. **Kết luận:** Đặc điểm đa hình rs4950928 của gen *CHI3L1* với kiểu gen CC chiếm ưu thế. Có mối liên quan giữa kiểm soát hen với hút thuốc lá và kiểu gen CG, GG. Kiểu gen CG và GG là yếu tố rủi ro độc lập khiến bệnh nhân không kiểm soát hen.

Từ khóa: đa hình rs4950928 gen *CHI3L1*, hen phế quản, mức độ kiểm soát hen.

ABSTRACT

PREVALENCE OF THE *CHI3L1* rs4950928 POLYMORPHISM AND FACTORS ASSOCIATED WITH ASTHMA CONTROL IN PATIENTS WITH ASTHMA

*Phạm Thị Ngọc Thảo*¹, *Võ Phạm Minh Thu*^{2*}, *Phạm Thị Ngọc Nga*²

1. Tay Ninh Hospital of Lung and Tuberculosis

2. Can Tho University of Medicine and Pharmacy

Background: Asthma is a respiratory disease characterized by chronic inflammation. The *CHI3L1* gene plays a crucial role in these respiratory injuries through Th2-mediated immune responses. However, research regarding the *CHI3L1* rs4950928 polymorphism and its association with the level of asthma control remains limited. **Objectives:** 1. To determine the prevalence of the *CHI3L1* rs4950928 polymorphism in patients with bronchial asthma; 2. To identify factors associated with the level of asthma control in these patients. **Materials and methods:** A cross-sectional descriptive study was conducted on 134 asthma patients managed at Tay Ninh Tuberculosis and Lung Disease Hospital. Data were collected via questionnaires, and the *CHI3L1* rs4950928 polymorphism was determined using the RFLP-PCR technique from May 2025 to May 2026. **Results:** The mean age was 58.9 ± 12.4 years, and

*partially controlled asthma was the most common level at 52.6%. The rs4950928 polymorphism was predominantly represented by the CC genotype (79.1%), which is consistent with the genetic characteristics of Asian populations. Smoking was significantly associated with uncontrolled asthma. The presence of at least one G allele (CG+GG group) showed a statistically significant association with uncontrolled asthma. Logistic regression analysis confirmed that carrying the G allele (CG or GG genotype) is an independent risk factor hindering the achievement of asthma control. **Conclusions:** The *CHI3L1* rs4950928 polymorphism is characterized by a predominance of the CC genotype. Significant associations exist between asthma control and both smoking habits and the CG/GG genotypes. The CG and GG genotypes serve as independent risk factors for uncontrolled asthma.*

Keywords: *CHI3L1* rs4950928 polymorphism; bronchial asthma; asthma control level.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hen phế quản là bệnh lý viêm hô hấp mạn tính ảnh hưởng đến hơn 400 triệu người mỗi năm trên toàn cầu [1]. Cơ chế bệnh sinh của hen liên quan chặt chẽ đến gen Chitinase 3-like 1 - *CHI3L1* (mã hóa protein YKL-40). Protein YKL-40 tham gia vào con đường viêm thông qua trung gian tế bào Th2, thúc đẩy quá trình tái cấu trúc mô và xơ hóa phổi bằng sự hoạt hóa các con đường tín hiệu nội bào. Nhiều nghiên cứu quốc tế đã chỉ ra nồng độ YKL-40 tăng cao tương quan với mức độ nặng của bệnh và sự suy giảm chức năng hô hấp [2].

Đặc biệt, đa hình rs4950928 vùng promoter của gen *CHI3L1* được cho là có ảnh hưởng rõ rệt đến biểu hiện của protein YKL-40 [3]. Tuy nhiên, các dữ liệu về đa hình này trên bệnh nhân hen tại Việt Nam còn rất hạn chế, cần thực hiện nghiên cứu để hỗ trợ cá thể hóa trong quản lý và điều trị bệnh. Xuất phát từ thực tiễn đó, nghiên cứu này được thực hiện nhằm xác định đặc điểm đa hình rs4950928 gen *CHI3L1* và tìm hiểu các yếu tố liên quan đến mức độ kiểm soát hen.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Tất cả bệnh nhân được chẩn đoán hen phế quản và quản lý điều trị tại Bệnh viện Lao và Bệnh phổi Tây Ninh từ 05/2025 đến 05/2026.

- **Tiêu chuẩn chọn mẫu:** Bệnh nhân từ 18 tuổi được chẩn đoán mắc hen phế quản theo Chiến lược toàn cầu về quản lý và phòng ngừa bệnh hen phế quản (GINA) 2025, hoặc tiền sử đã được chẩn đoán và điều trị hen phế quản và đồng ý tham gia nghiên cứu.

- **Tiêu chuẩn loại trừ:** Bệnh mắc các bệnh lý tim, phổi khác kèm theo ảnh hưởng đến bệnh hen phế quản như suy tim, hẹp hở van tim, COPD, lao phổi.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- **Thiết kế nghiên cứu:** Phương pháp mô tả cắt ngang.

- **Cỡ mẫu:** Áp dụng công thức ước lượng 1 tỷ lệ, theo ngân hàng dữ liệu gen của National Center for Biotechnology Information (NCBI) mẫu dân tộc Nam Á với tỷ lệ alen G là 18,05%, sai số d là 0,07 và alpha bằng 0,05 tính được 116 mẫu [4]. Cỡ mẫu thu thập được là 134 mẫu.

- **Phương pháp chọn mẫu:** Chọn mẫu thuận tiện.

- **Nội dung nghiên cứu:** Đặc điểm chung của bệnh nhân hen phế quản: Tuổi, giới, tiền sử gia đình, hút thuốc lá, BMI, triệu chứng, chỉ số FEV1, mức độ kiểm soát. Đặc điểm đa hình rs4950928 gen *CHI3L1*: Tần suất alen C,G, tỷ lệ kiểu gen CC, CG, GG. Mối liên quan đến mức độ kiểm soát hen: Liên quan với đặc điểm hút thuốc lá, kiểu gen của bệnh.

- **Phương pháp xử lý số liệu:** Số liệu được nhập và xử lý bằng phần mềm SPSS 23.0.

- **Đạo đức trong nghiên cứu:** Nghiên cứu đã được Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học Trường Đại học Y Dược Cần Thơ thông qua với chấp thuận số 25.197.HV/PCT-HĐĐĐ.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

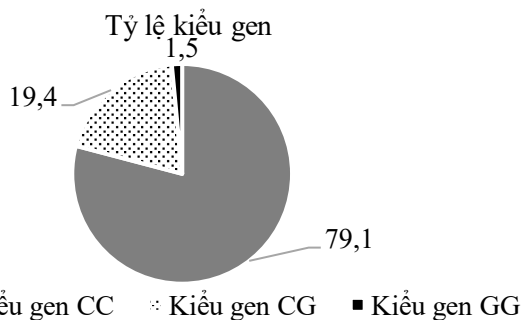
3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm chung bệnh nhân hen phế quản

Đặc điểm		Tần số (N)	Tỷ lệ (%)
Tuổi trung bình (TB ± SD)		58,9 ± 12,4	
Giới tính	Nữ	63	47
	Nam	71	53
Tình trạng hút thuốc lá	Không hút	83	61,9
	Đã từng	47	35,1
	Hiện còn hút	4	3,0
BMI (kg/m ²) (TB ± SD)		22,83 ± 3,63	
Tiền sử gia đình mắc hen	Có	12	8,9
	Không	122	91,1
Triệu chứng	Ho khan	123	91,8
	Ho có đờm	122	91
	Đau ngực	2	1,5
	Khó thở	5	3,7
	Khò khè	3	2,2
Chỉ số FEV1 thấp (< 60% dự đoán)	Có	16	11,9
	Không	118	88,1
Mức độ kiểm soát	Kiểm soát tốt	47	35,1
	Kiểm soát một phần	72	53,7
	Không kiểm soát	15	11,2
Tổng cộng (N)		134	100

Nhận xét: Tuổi trung bình là 58,9 ± 12,4 tuổi, có 53% là nam giới, phần lớn bệnh nhân không hút thuốc lá (61,9%), BMI trung bình là 22,83 ± 3,63 kg/m², tiền sử gia đình đa phần lớn không mắc hen với 89,1%. Ho khan và ho có đờm là hai triệu chứng thường gặp nhất (lần lượt 91,8% và 91,0%). Các triệu chứng khác như đau ngực, khó thở và khò khè chiếm tỷ lệ thấp. Có 11,7% bệnh nhân có FEV1 <60% giá trị dự đoán. Kiểm soát một phần chiếm tỷ lệ cao nhất (52,6%), nhóm kiểm soát tốt (34,3%) và không kiểm soát (10,9%).

3.2. Đặc điểm đa hình rs4950928 gen *CHI3L1* và đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng



Biểu đồ 1. Đặc điểm kiểu gen rs4950928 gen *CHI3L1*

Nhận xét: Kiểu gen hoang dại (CC) chiếm đa số là 79,1%, thấp nhất là kiểu gen thay đổi GG với 1,5% và kiểu gen dị hợp CG chiếm 19,4%.

3.3. Mối liên quan đến mức độ kiểm soát ở bệnh nhân hen phế quản

Bảng 2. Mối liên quan giữa hút thuốc lá đến mức độ kiểm soát ở bệnh nhân hen phế quản

Đặc điểm		Đánh giá kiểm soát hen		Tổng (N = 134)	OR (KTC 95%)	Giá trị p
		Kiểm soát một phần – tốt	Không kiểm soát			
Tiền sử hút thuốc lá	Có	11 (21,6%)	40 (78,4%)	51 (38,1%)	0.368 (0.165 – 0.823)	0,015 ^a
	Không	36 (43,3%)	47 (56,6%)	83 (61,9%)		

^aChi-square test

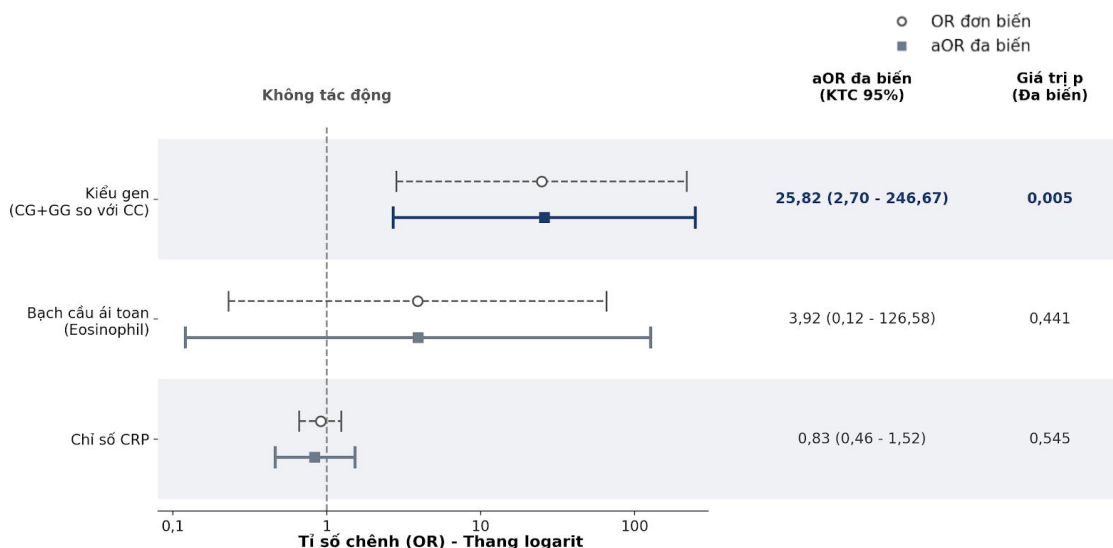
Nhận xét: Tỷ lệ không kiểm soát hen ở nhóm có hút thuốc lá là 78,4%, cao hơn so với nhóm không hút thuốc lá (56,6%). Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê (OR = 0.368; p = 0,015).

Bảng 3. Mối liên quan giữa kiểu gen rs4950928 gen *CHI3L1* đến mức độ kiểm soát ở bệnh nhân hen phế quản tại thời điểm tháng thứ 3 (T3)

Đặc điểm		Đánh giá kiểm soát hen		Tổng (N = 134)	Giá trị p
		Kiểm soát một phần – tốt	Không kiểm soát		
Kiểu gen	CG + GG	24 (85,7%)	4 (14,3%)	28 (20,9)	0,002 ^a
	CC	106 (100%)	0 (0%)	106 (79,1)	

^aFisher's Exact test

Nhận xét: Sự hiện diện của ít nhất một alen G (nhóm CG+GG) có mối liên quan có ý nghĩa thống kê (p=0,002) với tình trạng không kiểm soát hen. Điều này gợi ý alen G đóng vai trò là "alen rủi ro" đối với sự ổn định lâm sàng của bệnh nhân hen.



Biểu đồ 2. Hồi quy tuyến tính liên quan giữa một số yếu tố với mức độ kiểm soát hen

Nhận xét: Đa hình rs4950928 gen *CHI3L1* mang alen G (kiểu gen CG+GG) là yếu tố rủi ro độc lập cao khiến bệnh nhân khó đạt kiểm soát hen (aOR = 25,82; p = 0,005). Các chỉ số viêm như CRP và Eosinophil máu không cho thấy giá trị tiên lượng độc lập trong mô hình này (p > 0,05).

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện trên 134 bệnh nhân hen phế quản, với độ tuổi trung bình là $58,9 \pm 12,4$. Tỷ lệ nam và nữ tương đương nhau. Akiki và cộng sự (2021) cũng ghi nhận độ tuổi trung bình của bệnh nhân hen nằm chủ yếu trong nhóm trung niên, sự phân bố giữa nam và nữ gần như tương đương [5]. Có thể được giải thích bởi quá trình lão hóa của hệ miễn dịch, tích lũy kéo dài các yếu tố nguy cơ từ môi trường sống và nghề nghiệp, làm gia tăng tình trạng viêm mạn tính đường thở theo thời gian [3]. Về yếu tố hút thuốc lá, trong nghiên cứu của chúng tôi, 38,1% bệnh nhân có tiền sử hút thuốc. Tỷ lệ này tương đồng với nghiên cứu của Thomson và Polosa (2022), tỷ lệ người bệnh hen đang hút thuốc hoặc đã từng hút thuốc dao động trong khoảng 25–50%. Phản ánh tình trạng hút thuốc vẫn còn phổ biến ở người bệnh hen, mặc dù đây là yếu tố liên quan đến tình trạng viêm dai dẳng đường thở và làm giảm hiệu quả điều trị bằng corticosteroid dạng hít [6].

Đa số bệnh nhân trong nghiên cứu có triệu chứng ho khan (91,8%) và ho khạc đàm (91,0%). Tỷ lệ rất cao này cho thấy ho và tăng tiết đàm vẫn là các biểu hiện nổi bật của hen phế quản ở người trưởng thành, phản ánh tình trạng viêm mạn tính niêm mạc phế quản và tăng hoạt động của tuyến nhầy. Kết quả phù hợp với mô tả trong khuyến cáo của GINA 2023, trong đó nhấn mạnh ho, khô khè và khạc đàm là các triệu chứng thường gặp ở bệnh nhân hen, đặc biệt ở người lớn tuổi [7]. Về chức năng hô hấp, có 11,7% bệnh nhân có FEV1 dưới 60% giá trị dự đoán, với mức độ suy giảm chức năng hô hấp chủ yếu ở mức nhẹ đến trung bình. Về mức độ kiểm soát hen, nhóm kiểm soát một phần chiếm tỷ lệ cao nhất (52,6%). Mặc dù đa số bệnh nhân chưa có suy giảm chức năng hô hấp nặng, việc đạt được kiểm soát hoàn toàn vẫn còn hạn chế. Điều này có thể liên quan đến nhiều yếu tố, bao gồm mức độ tuân thủ điều trị, kỹ thuật sử dụng thuốc hít chưa đúng, cũng như sự tồn tại của các yếu tố khởi phát trong môi trường sống.

4.2. Đặc điểm đa hình rs4950928 gen *CHI3L1* ở bệnh nhân hen phế quản

Trong nghiên cứu này, phân bố kiểu gen tại vị trí rs4950928 của gen *CHI3L1* cho thấy kiểu gen CC chiếm tỷ lệ cao nhất (79,1%), tiếp theo là kiểu gen CG (19,4%) và kiểu gen GG chiếm tỷ lệ rất thấp (1,5%), với alen C là chủ đạo. Khi so sánh với nghiên cứu của Chen và cộng sự tại Trung Quốc năm 2019 trên 410 bệnh nhân hen có tương đồng và tần suất kiểu gen GG rất thấp. Đồng thời, tác giả cũng không ghi nhận mối liên quan có ý nghĩa giữa đa hình rs4950928 và nguy cơ mắc hen phế quản trong quần thể này. Tương đồng với nghiên cứu Huang và cộng sự (2022) khi ghi nhận alen C chiếm 73,04%, nghiên cứu còn ghi nhận đa hình rs4950928 có liên quan đến nguy cơ hen ở quần thể người châu Á [8] [9].

Ngược lại, ở các quần thể người châu Âu, Rathcke và cộng sự cũng như Gomez và cộng sự cho thấy tần suất alen G cao hơn đáng kể so với quần thể châu Á [3] [10]. Sự khác biệt rõ rệt về phân bố alen giữa các quần thể cho thấy rs4950928 là một đa hình có tính đặc trưng chủng tộc cao. Do đó, vai trò của biến thể này trong bệnh sinh hen phế quản có thể không đồng nhất giữa các nhóm dân số. Từ các kết quả trên, đa hình rs4950928 của gen *CHI3L1* chủ yếu tồn tại ở dạng kiểu gen C hay kiểu gen hoang dại trong quần thể.

4.3. Một số yếu tố liên quan đến mức độ kiểm soát hen phế quản

Kết quả phân tích cho thấy bệnh nhân không đạt kiểm soát hen ở nhóm có tiền sử hút thuốc (78,4%) cao hơn rõ rệt so với nhóm không hút thuốc (56,6%). Kết quả này phù hợp với các bằng chứng sinh lý bệnh hiện có, khẳng định hút thuốc lá là yếu tố làm trầm

trọng tình trạng viêm đường thở, gây kháng thuốc corticosteroid và gia tăng nguy cơ xuất hiện các đợt cấp [6]. Về mặt dịch tễ, tỷ lệ bệnh nhân có tiền sử hút thuốc trong nghiên cứu của chúng tôi (38,1%) tương đồng với ghi nhận của Thomson và Polosa (2022), khi tỷ lệ người bệnh hen từng hoặc đang hút thuốc dao động từ 25–50% [6]. Nghiên cứu tại Phần Lan cũng chỉ ra rằng những người hiện đang hút thuốc có nguy cơ kiểm soát hen kém cao hơn đáng kể so với những người đã bỏ thuốc [12]. Tương tự, kết quả nghiên cứu của Skaaby (2018) ghi nhận nhóm người hút thuốc hoặc từng hút thuốc có điểm số kiểm soát hen thấp hơn so với nhóm không hút thuốc [13].

Nhóm mang kiểu gen hoang dại CC đạt tỷ lệ kiểm soát tốt/một phần là 100%, trong khi nhóm mang alen biến đổi (CG+GG) có tới 14,3% bệnh nhân ở tình trạng không kiểm soát. Kết quả này gợi ý rằng alen G đóng vai trò là một "alen rủi ro" đối với khả năng đạt được sự ổn định lâm sàng dài hạn. Điều này có sự tương đồng với phân tích tổng hợp của Huang và cộng sự (2022) trên quần thể Đông Á, cho thấy sự hiện diện của alen G làm tăng nguy cơ mắc hen phế quản lên 1,36 lần và kiểu gen GG có nguy cơ cao hơn 1,97 lần so với CC [9]. Kết quả hồi quy Logistic đa biến khi hiệu chỉnh với các chỉ số viêm quan trọng là CRP và bạch cầu ái toan máu, kiểu gen của đa hình rs4950928 thể hiện là yếu tố tiên lượng độc lập có ý nghĩa thống kê ($p=0,005$). Những bệnh nhân mang kiểu gen CG hoặc GG có nguy cơ không đạt kiểm soát hen cao gấp 25,82 lần so với nhóm mang kiểu gen CC (aOR = 25,82; KTC95%: 2,7-246,7). Kết quả này không tương đồng với Cunningham và cộng sự (2011), alen G làm thay đổi nguy cơ nhập viện khoảng 0,62 lần ở người gốc Âu. Sự khác biệt về mức độ tác động (OR) có thể do đặc điểm chủng tộc; ở người châu Âu alen G thường có vai trò bảo vệ, nhưng ở người Đông Á, alen G lại liên quan đến việc tăng biểu hiện protein YKL-40, từ đó thúc đẩy viêm và tái cấu trúc đường thở mạnh mẽ hơn [14].

V. KẾT LUẬN

Đa hình rs4950928 của gen *CHI3L1* trong nghiên cứu với ưu thế của alen C và kiểu gen hoang dại (CC). Có mối liên quan giữa kiểm soát hen với hút thuốc lá và kiểu gen CG, GG. Bệnh nhân không kiểm soát hen ở nhóm có hút thuốc lá cao hơn so với nhóm không hút thuốc lá. Sự hiện diện của ít nhất một alen G (nhóm CG+GG) có mối liên quan có ý nghĩa thống kê với tình trạng không kiểm soát hen. Kiểu gen CG và GG là yếu tố rủi ro độc lập khiến bệnh nhân không kiểm soát hen.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. World Health Organization (WHO). Asthma. 2024. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/asthma>.
2. Yu JE, Yeo IJ, Han SB, Yun J, Kim B, et al. Significance of chitinase-3-like protein 1 in the pathogenesis of inflammatory diseases and cancer. *Experimental & Molecular Medicine*. 2024. 56, 1–18. doi: 10.1038/s12276-023-01131-9.
3. Gomez JL, Crisafi GM, Holm CT, Meyers DA, et al. Genetic Variation in *CHI3L1* Contributes to Asthma Severity and Airway Expression of YKL-40. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2015. 192(5), 559–567. doi: 10.1164/rccm.201410-1859OC.
4. New York Genome Center. 1000 Genomes Project phase 3: 30X coverage whole genome sequencing. 2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/bioproject/PRJEB31736>.
5. Akiki Z, Saadeh D, Farah R, Hallit S, Sacre H, et al. Asthma prevalence and associated factors among Lebanese adults: the first national survey. *BMC Pulmonary Medicine*. 2021. 21(162). doi: 10.1186/s12890-021-01529-z.

6. Thomson NC, Polosa R, Sin DD. Cigarette Smoking and Asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2022. 10(11), 2795-2808. doi: 10.1016/j.jaip.2022.04.032.
 7. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2023. <https://ginasthma.org/>.
 8. Chen G, Zhang MM, Wang Y, Wu SQ, Wang MG, *et al.* Functional study of the association of *CHI3L1* polymorphisms with asthma susceptibility in the Southwest Chinese Han population. *Bioscience Reports*. 2019. 39(5). doi: 10.1042/BSR20182008 .
 9. Huang W, Chen Y, Zhang M, *et al.* Genetic polymorphisms of *CHI3L1* and their association with airway inflammation and asthma severity. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. 22(14).
 10. Rathcke CN, Holmkvist J, Husmoen LLM, Hansen T, Pedersen O, *et al.* Association of Polymorphisms of the *CHI3L1* Gene with Asthma and Atopy: A Populations-Based Study of 6514 Danish Adults. *PLOS One*. 2009. 4(7). doi: 10.1371/journal.pone.0006106.
 11. Verlato G, Nguyen G, *et al.* Incidence of asthma as function of smoking habits in adults: An Italian follow-up study. *European Respiratory Journal*. 2014. 44(58). doi: 10.1183/09031936.1044s58.
 12. Polosa R., Thomson N. C. Smoking and asthma: dangerous liaisons. *European Respiratory Journal*. 2020. 56(1), 2001880. doi: 10.1183/13993003.01880-2020.
 13. Skaaby T, Taylor AE, Jacobsen RK, Paternoster L, Thuesen BH, *et al.* Investigating the causal effect of smoking on hay fever and asthma: A Mendelian randomization meta-analysis in the CARTA consortium. *Scientific Reports*. 2018. 7(1). doi: 10.1038/s41598-018-27151-5.
 14. Cunningham J, Basu K, Tavendale R. The *CHI3L1* rs4950928 polymorphism is associated with asthma-related hospital admissions in children and young adults. *Annals of allergy, asthma & immunology*. 2011. 106(5), 381-6. doi:10.1016/j.anai.2011.01.030.
-