МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

КАЧКОВСЬКА ВЛАДИСЛАВА ВОЛОДИМИРІВНА

УДК 616.248+613.25]-07-085:577(043.5)

ДИСЕРТАЦІЯ
УДОСКОНАЛЕННЯ ТАКТИКИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ ІЗ ОЖИРІННЯМ ЗАЛЕЖНО ВІД ВІКУ ДЕБЮТУ

14.01.02 – Внутрішні хвороби
22 – Охорона здоров'я 222 – Медицина
Подається на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

_____ В.В. Качковська

Науковий консультант – завідувач кафедри сімейної медицини з курсом дерматовенерології Сумського державного університету доктор медичних наук, професор Орловський Віктор Феліксович

Суми – 2025

АНОТАЦІЯ

Качковська В.В. Удосконалення тактики лікування хворих на бронхіальну астму із ожирінням залежно від віку дебюту. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – «Внутрішні хвороби» (222 – Медицина). Робота виконана: Сумський державний університет МОН України, м. Суми. Захист: Державний заклад «Полтавський державний медичний університет» МОЗ України", м. Полтава, 2025.

Дисертаційна робота присвячена пошуку шляхів вирішення актуальної проблеми внутрішньої медицини щодо визначення фенотипових особливостей бронхіальної астми (БА) із ожирінням залежно від віку дебюту на підставі вивчення клініко-анамнестичних даних, маркерів ремоделювання, генетичних чинників, що допоможе у прогнозуванні виникнення даної коморбідності та персоніфікації тактики лікування пацієнтів із фенотипами ранньої та пізньої БА шляхом доповнення базисного лікування аторвастатином і вітаміном D для посилення обмеженого впливу базисної терапії на сповільнення ремоделювання дихальних шляхів (ДШ).

Відповідно до завдань дослідження проведене обстеження 553 пацієнтів із БА та 95 практично здорових осіб. Верифікацію діагнозів проводили згідно чинних критеріїв. Окрім комплексного загально клінічного обстеження, для реалізації поставленої мети в роботі проводили антропометричне дослідження для визначення індексу маси тіла (ІМТ) та типу ожиріння; визначення вмісту матриксної металопротеїнази (ММП)-1, ММП-9, тканинного інгібітора матриксної металопротеїнази (ТІМП)-1, трасформуючого фактора росту-1 (TGF-β_1), 25-гідроксикальциферолу (25(OH)D); Gln27Glu і Arg16Gly поліморфних варіантів гена β_2-адренорецептора (β_2-АР), ER22/23EK і TthIII*I* поліморфізмів гена глюкокортикоїдного рецептора (ГР); спірометрія з бронходилатаційним тестом, анкетування для визначення контролю за допомогою

опитувальникаAsthma Control Questionnaire (ACQ) та якості життя (ЯЖ) – опитувальника Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ). Одержані результати обробляли за допомогою програми SPSS Statistics 21,0. Дослідження схвалено Комісією з питань про дотримання біоетики при проведенні експериментальних та клінічних досліджень медичного інституту Сумського державного університету (Витяг з протоколу №3/2 від 26.02.2016 року).

Отримані нами результати показали, що для хворих на БА із ожирінням порівняно із НМТ характерна вища частота обтяженої спадковості, загострень, зумовлених метеочутливістю, гострими респіраторними вірусними інфекціями (ГРВІ), стресом і поєднанням тригерів; нічних та денних нападів, кашлю, задишки; тяжкого та неконтрольованого перебігу, що супроводжувався більш вираженими порушеннями функції зовнішнього дихання (ФЗД); пневмоній в анамнезі та нижчою ЯЖ.

Зроблено доповнення до індивідуальної клінічної картини фенотипів коморбідності БА-ожиріння залежно від віку дебюту відмінними рисами ранньої БА: вищою частотою ранкових симптомів; загострень, у тому числі, зумовлених цвітінням рослин, застосування системних глюкокортикоїдів (ГК) 3 і більше разів за рік, а пізньої – частішим впливом професійних чинників, холодної пори року, ГРВІ, фізичних навантажень (ФН), поєднанням тригерів у якості причин загострення; кашлем, у тому числі, з виділенням мокротиння; нижчою зворотністю бронхіальної обструкції та ЯЖ.

Уперше виявили фенотипові генетичні відмінності ранньої та пізньої БА із ожирінням на підставі вивчення поліморфних варіантів Arg16Gly і Gln27Glu гена β_2-АР та ER22/23EK, Tth111*I* гена ГР. Розподіл Arg/Arg, Arg/Gly, Gly/Gly генотипів за Arg16Gly поліморфізмом гена β_2-АР показав статистично значиму відмінність у хворих на БА із ожирінням із раннім (35; 31; 34 %) і пізнім (37,9; 56,8; 5,3 %; $\chi^2 = 27,69$; $p = 0,001$) дебютом і вищу у 6,4 рази частоту гомозигот за мінорним алелем при ранньому початку. У*перше встановлено*, що Arg16Gly поліморфізм гена β_2-АР по-різному

пов'язаний із БА залежно від віку дебюту: у рецесивній моделі успадкування підвищує у 2,75 рази (95 % ДІ (1,4 – 5,5); p = 0,001) ризик розвитку ранньої БА із ожирінням і знижує – пізньої (ВШ 0,3 (0,09 – 0,8); p = 0,02).

Уперше деталізовано роль Gln27Glu поліморфізму гена β_2-АР в реалізації БА із ожирінням, формуванні клінічного перебігу на підставі зростання в 1,95 рази (ВШ 1,95 (95 % ДІ 1,08 – 3,55); p = 0,03) ризику виникнення пізньої БА із ожирінням в домінантній та її тяжкого перебігу (ВШ 1,66 (95 % ДІ (1,03 – 2,72); p = 0,04) – в адитивній моделі успадкування, відсутності зв´язку із ранньою БА із ожирінням і тяжкістю її перебігу.

Уперше доведено відсутність відмінностей у розподілі алелів та генотипів за ER22/23EK поліморфізмом гена ГР у хворих на БА із ожирінням залежно від віку дебюту (χ^2 = 2,35; p = 0,318); протективну роль щодо ризику розвитку ранньої БА із ожирінням в наддомінантній (ВШ 0,3 (95 % ДІ (0,1 – 0,83); p = 0,03), пізньої – в адитивній моделі успадкування (ВШ 0,39 (95 % ДІ (0,15 – 0,9); p = 0,04).

Пріоритетними є отримані результати щодо Tth111*I* поліморфізму гена ГР: відмінність у розподілі CC, CT і TT генотипів у хворих на БА із ожирінням із раннім (42; 51; 7 %) і пізнім (54,7; 24,2; 21,1 %, відповідно; χ^2 = 17,8; p = 0,001) дебютом; зростання ризику виникнення БА (ВШ 2,69 (95 % ДІ (1,24 – 7,09); p = 0,02) та її тяжкого перебігу в рецесивній моделі (ВШ 3,63 (95 % ДІ (1,63 – 9,67); p = 0,001); пізньої БА із ожирінням (ВШ 3,96 (95 % ДІ (1,59 – 11,28), p = 0,01) та її тяжкого перебігу (ВШ 5,05 (95 % ДІ (1,94 – 14,87); p = 0,001) в рецесивній моделі; відсутність зв'язку із ранньою БА із ожирінням, тяжкістю її перебігу в усіх моделях успадкування.

Уперше встановлено, що клінічні відмінності коморбідності БА-ожиріння залежно від віку дебюту супроводжуються гетерогенністю не лише генетичних чинників, а і механізмів ремоделювання ДШ, що зумовлено вірогідно вищими показниками у хворих на пізню БА із ожирінням ММП-1 (196,6 ± 9,62 нг/мл), -9 (289,8 ± 16,23) та ТІМП-1 (187,5 ± 11,34 нг/мл) порівняно із ранньою (129,4 ± 7,86; 177,3 ± 9,19; 142,4 ± 12,22, нг/мл,

відповідно, всі $p < 0,05$) та вищим вмістом TGF-β_1 у хворих із раннім дебютом (70,3 ± 3,09) порівняно із пізнім (40,6 ± 1,78) пг/мл.

Розширено наукові уявлення про те, що вміст вітаміну D залежав від ІМТ та був нижчим у хворих на БА із ожирінням (25,1 ± 0,83) нг/мл порівняно із НМТ і ЗМТ ((35,1 ± 1,25) нг/мл; (35,9 ± 0,96) нг/мл); зменшувався по мірі збільшення тривалості захворювання від < 10 років до 10 – 20 років і до > 20 років ранньої із ожирінням (35,2 ± 3,08; 25,1 ± 1,98; 16,3 ± 1,55 нг/мл) і пізньої – (28,4 ± 1,35; 24,3 ± 1,01; 21,4 ± 2,42, відповідно); при тяжкому перебігу (24,7 ± 0,71) порівняно із нетяжким (39,8 ± 0,78) нг/мл; при відсутньому контролі (25,2 ± 0,80) нг/мл порівняно із повним (42,4 ± 0,91) нг/мл; у хворих на пізню БА із ожирінням при відсутньому контролі був нижчим (23,3 ± 0,93) нг/мл порівняно із частковим (27,8 ± 1,34) та повним (31,0 ± 4,28) ($p = 0,001$); у хворих на ранню БА із ожирінням не відрізнявся залежно від рівня контролю ($p = 0,48$).

Уперше встановлено, що вміст TGF-β_1 був вищим: у хворих на БА із ожирінням (55,8 ± 2,09 пг/мл) порівняно із таким при НМТ (48,5 ± 1,92 пг/мл) і ЗМТ (41,0 ± 1,39 пг/мл); у хворих на ранню БА з НМТ (54,9 ± 2,87), ЗМТ (51,3 ± 2,31) та ожирінням (70,3 ± 3,09 пг/мл) порівняно із таким при пізній (40,4 ± 2,05; 33,5 ± 1,37; 40,6 ± 1,78 пг/мл, відповідно); при ожирінні, як при ранньому (), так і пізньому дебюті (), але у хворих на ранню БА вірогідно вищий порівняно із таким при пізній БА ($p < 0,05$). Виявлено негативний кореляційний зв'язок середньої сили між вмістом вітаміну D та TGF-β_1 у хворих на ранню БА із ожирінням ($r = - 0,523$; $p = 0,001$) та пізню із ожирінням ($r = - 0,379$; $p = 0,001$).

Вперше деталізовано вплив комплексної терапії з додаванням вітаміну D у хворих на ранню БА із ожирінням більш вираженим зниженням вмісту TGF-β_1 порівняно із базисною терапією ($p = 0,001$) та її поєднанням із аторвастатином ($p = 0,001$), що супроводжувалось вірогідно вищим рівнем контролю (0,68 (0,3 – 1,4) та $ОФВ_1$ (67,8 (55,0 – 78,0) % порівняно із ІБ (1,04 (0,4 – 1,4); 61,2 (46,0 – 82,0) %) та ІВ (1,19 (0,2 – 3,2); 58,1 (44,0–75,0) %) підгруп,

що доводить вищу клінічну ефективність додавання вітаміну D порівняно із застосуванням лише базисної терапії та поєднання її із аторвастатином і доцільність його включення до лікування цієї групи хворих.

Отримані оригінальні дані про те, що залучення вітаміну D до базисного лікування хворих на пізню БА із ожирінням сприяло зниженню вмісту ММП-1 – на 1,5 %, ММП-9 – на 5,4 %, ТІМП-1 – на 1,5 %, TGF-β_1 – на 19,5 %; аторвастатину – на 58,5 %; 63,6 %; 40,5 %; 8,2 %, відповідно; лише базисної терапії – на 8,2 %; 1 %; 4,5 %; 0,7 %, відповідно. *Вперше підтверджено* вищий рівень контролю та ОФВ$_1$ при залученні аторвастатину (0,83 (0,2 – 1,5)); (68,7 (56,0 –78,0) %) порівняно із базисною терапією (1,95 (1,0 – 2,7), p = 0,001; 59,9 (41,0 –83,0) %) та її поєднанням з вітаміном D (1,54 (0,45 – 3,0), p = 0,001; 59,7 (47,0 – 72,0) %), що свідчить про вищу його клінічну ефективність порівняно із із додаванням вітаміну D та лише базисною терапією. Це дозволило виділити підгрупу статинчутливих пацієнтів із пізньою БА із ожирінням, для яких найбільш корисним може бути аторвастатин.

На підставі дослідження вмісту ММП-1, ММП-9, ТІМП-1, TGF-β_1 і вітаміну D у хворих на ранню та пізню БА із ожирінням і вивчення впливу базисної терапії та її поєднання з вітаміном D/аторвастатином на вміст даних маркерів, ФЗД і контроль захворювання у*перше проведено клініко-патогенетичне обґрунтування* значимості персоніфікації терапії хворих на БА із ожирінням залежно від віку дебюту: *застосування вітаміну D* у доповнення до базисної терапії хворих на ранню БА із ожирінням, що є обґрунтованим у зв'язку з його недостатністю/дефіцитом у даних хворих та його здатністю нормалізувати вміст TGF-β_1, підвищувати рівень контролю та ФЗД. *Доповнення базисної терапії аторвастатином* мало позитивний ефект у хворих на БА із ожирінням і різним віком дебюту, проте більш виражений вплив був у хворих на БА із пізнім дебютом, оскільки він сприяв вагомому зниженню вмісту ММП-1, ММП-9, ТІМП-1, підвищенню рівня контролю та ФЗД, що обґрунтовує доцільність його включення до лікування.

Практичне значення отриманих результатів.

БА, коморбідна з ожирінням, характеризується гетерогенністю анамнестичних, клінічних і функціональних даних, що формують фенотипи БАзалежно від віку дебюту. Клінічний поліморфізм даних фенотипів доповнено тим, що рання БА із ожирінням характеризується вищою частотою денних симптомів; загострень, зумовлених цвітінням рослин; застосування системних ГК, а пізня – частішим впливом професійних чинників, холодної пори року, ГРВІ, ФН та поєднання даних тригерів у якості причин загострення; вищою частотою кашлю, у тому числі, – з виділенням мокротиння; нижчою зворотністю бронхіальної обструкції та ЯЖ.

Вперше для практичного застосування пропонується можливість прогнозування виникнення БА залежно від віку дебюту на основі оцінки поліморфних варіантів Arg16Gly і Gln27Glu гена β_2-АР, ER22/23EK і Tth111I –гена ГР. Доведено, що генетичним маркером, що підвищує в 2,75 рази ризик ранньої БА із ожирінням, є Arg16Gly поліморфізм гена β_2-АР в рецесивній моделі; пізньої БА із ожирінням та її тяжкого перебігу – Tth111I поліморфізм гена ГР в рецесивній моделі успадкування, Gln27Glu поліморфізм гена β_2-АР в домінантній моделі, а тяжкого перебігу – в адитивній моделі успадкування.

Доведено протективну роль Arg16Gly поліморфізму гена β_2-АР щодо ризику розвитку пізньої БА із ожирінням в рецесивній моделі успадкування; ER22/23EK поліморфізму гена ГР – в наддомінантній моделі щодо ризику виникнення ранньої БА із ожирінням та її тяжкого перебігу, а в адитивній моделі – щодо ризику розвитку пізньої із ожирінням. Це доводить доцільність використання даних генетичних маркерів для прогнозування виникнення БА із ожирінням залежно від віку дебюту та розробки комплексу профілактичних заходів для попередження впливу тригерних факторів на реалізацію фенотипу БА-ожиріння. Лабораторні ознаки фенотипу БА-ожиріння із раннім дебютом доповнено вищим вмістом TGF-β_1 порівняно із таким у хворих на пізню, а із пізнім – вищим вмістом ММП-1, ММП-9 та ТІМП-1 порівняно із таким у хворих на ранню.

Обґрунтована доцільність додаткового включення в програму обстеження хворих на БА із ожирінням оцінювання вмісту ММП-1, ММП-9, ТІМП-1, TGF-β_1 і вітаміну D для своєчасного обгрунтування персоніфікованого призначення аторвастатину та/чи вітаміну D, які здатні диференційовано знижувати їх вміст і доповнити обмежений вплив базисної терапії на гальмування ремоделювання ДШ.

Доведена доцільність обов'язкового включення вітаміну D в програму лікування хворих на ранню БА із ожирінням з метою зниження вмісту TGF-β_1, підвищення рівня контролю та показників ФЗД.

Аргументована вища ефективність доповнення базисної терапії аторвастатином у хворих на пізню БА із ожирінням більш вагомим зниженням вмісту ММП, вищим рівнем контролю та показників ФЗД порівняно із ранньою.

Таким чином, дисертаційна робота була завершена досягненням мети і виконанням усіх поставлених завдань завдяки використанню сучасних методів діагностики та лікування.

Впровадження результатів. Результати дисертаційного дослідження впроваджені в роботу лікувальних закладів Чернівецької, Львівської, Запорізької, Тернопільської та Сумської областей; до науково-педагогічного процесу для студентів, лікарів-інтернів і лікарів-слухачів на кафедрах терапевтичного спрямування Буковинського державного медичного університету, Запорізького державного медико-фармацевтичного університету; Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького; Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського; Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця;Дніпровського державного медичного університету; Сумського державного університету.

Ключові слова: бронхіальна астма, ожиріння, дебют, генетичні чинники, матриксні металопротеїнази, трансформуючий фактор росту-β_1, вітамін D.

SUMMARY

Kachkovska V.V. Improvement of treatment strategies for bronchial asthma in obese patients depends on the age of onset. – Manuscript.

Dissertation for obtaining the scientific degree of Doctor of Medical Sciences in the specialty 14.01.02 – "Internal diseases". – State institution "Poltava State Medical University", Ministry of Health of Ukraine, Poltava, 2024. Work performed at Sumy State University, Ministry of Education and Science of Ukraine, Sumy. Defense: State institution "Poltava State Medical University", Ministry of Health of Ukraine, Poltava, 2024.

The dissertation focuses on addressing the current issue in internal medicine of identifying the phenotypic characteristics of bronchial asthma (BA) with obesity based on the age of onset. This will be accomplished through the study of clinical and anamnestic data, airway remodeling (AR) markers, and genetic factors. The goal is to predict the occurrence of this comorbidity and customize treatment approaches for patients with early-onset and late-onset BA phenotypes. This will involve incorporating atorvastatin and vitamin D into baseline treatment to improve the limited effectiveness of the baseline therapy in slowing AR.

As part of the study objectives, 553 BA patients and 95 healthy individuals underwent examination. Diagnoses were confirmed based on current diagnostic criteria. In addition to a comprehensive general clinical examination, an anthropometric study was conducted to assess body mass index (BMI) and obesity type. The study also involved measuring the levels of matrix metalloproteinase (MMP)-1, MMP-9, tissue inhibitor of matrix metalloproteinase (TIMP)-1, transforming growth factor-1 (TGF-β_1), 25-hydroxycalciferol (25(OH)D), Gln27Glu and Arg16Gly polymorphic variants of the β_2-adrenoreceptor (β_2-AR)gene, ER22/23EK and TthIIII polymorphisms of the glucocorticoid receptor (GR) gene. Additionally, spirometry with a bronchodilation test was conducted, along with the use of questionnaires such as the Asthma Control Questionnaire (ACQ) and the Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ) to assess control and quality of life, respectively. The data obtained was analyzed using the SPSS

Statistics 21.0 program. This study was approved by the Committee on Compliance with Bioethics in the Conduct of Experimental and Clinical Research of the Medical Institute of Sumy State University (Excerpt from Protocol No. 3/2 dated February 26, 2016).

Our findings indicate that compared to normal body weight (NBW), patients with BA and obesity are more likely to have a family history of this condition, exacerbations triggered by weather sensitivity, acute respiratory viral infections (ARVI), stress, and a combination of triggers. They also experience both daytime and nighttime symptoms, coughing, and shortness of breath, as well as a severe and uncontrolled course of the disease, which is accompanied by more pronounced disorders of pulmonary function test (PFT). Additionally, they have a more frequent history of pneumonia and a lower quality of life.

An addition has been made to the individual clinical picture of BA-obesity comorbidity phenotypes. It depends on the age of onset and has distinctive features for early BA, such as a higher frequency of morning symptoms. exacerbations caused by the flowering of plants, the use of systemic glucocorticoids (GC) 3 or more times a year, and later onset - by more frequent exposure to professional factors, more often exacerbations connected to the cold season, ARVI, and physical exertion, as well as a combination of highly mentioned triggers; other symptoms including cough and lower reversibility of bronchial obstruction, lower quality of life.

The study revealed phenotypic genetic differences in early and late-onset BA patients with obesity for the first time. The differences were based on the analysis of polymorphic variants Arg16Gly and Gln27Glu of the β_2-AR gene, and ER22/23EK, Tth111I of the GR gene. The distribution of Arg/Arg, Arg/Gly, and Gly/Gly genotypes according to the Arg16Gly polymorphism of the β_2-AR gene showed a statistically significant difference among early-onset BA patients with obesity (35%, 31%, 34%) compared to late-onset patients (37.9%, 56.8%, 5.3%). This difference indicated a 6.4 times higher frequency of homozygotes in early-onset BA patients.

It has been determined for the first time that the Arg16Gly polymorphism of the β_2-AR gene is differently associated with BA depending on the age of onset. In the recessive model of inheritance, it increases the risk of developing early BA with obesity by 2.75 times (95% CI 1.4 – 5.5; p = 0.001) and lowers the risk of late BA (OR 0.3, 95% CI 0.09 – 0.8; p = 0.02).

For the first time, the role of the Gln27Glu polymorphism of the β_2-AR gene in the development of BA in individuals with obesity has been examined. The study revealed a 1.95-fold increased risk (OR 1.95, 95% CI 1.08 – 3.55, p = 0.03) of late-onset BA with obesity in individuals with the dominant genetic variant. Additionally, a 1.66-fold increased risk (OR 1.66, 95% CI 1.03 – 2.72, p = 0.04) for severe BA in individuals with the additive genetic model was observed. However, no significant association was found between the genetic variant and early-onset BA with obesity or the severity of its course.

It has been shown for the first time that there are no differences in the distribution of alleles and genotypes based on the ER22/23EK polymorphism of the GR gene in patients with BA and obesity, regardless of the age of onset (χ^2 = 2.35; p = 0.318). The superdominant model shows a protective role in reducing the risk of early BA in individuals with obesity (OR 0.3 (95% CI 0.1 – 0.83); p = 0.03), while the additive model indicates a protective role for late onset BA (OR 0.39 (95% CI 0.15 – 0.9); p = 0.04).

The results obtained regarding the Tth111I polymorphism of the GR gene are of priority: the difference in the distribution of CC, CT and TT genotypes in patients with BA with obesity with early (42; 51; 7%) and late (54.7; 24.2; 21.1%) debut, respectively; (χ^2 = 17.8; p = 0.001); increased risk of BA (OR 2.69 (95% CI (1.24 – 7.09); p = 0.02) and its severe course in the recessive model (OR 3.63 (95% CI (1.63 – 9.67); p = 0.001); late BA with obesity (OR 3.96 (95% CI (1.59 - 11.28), p = 0.01) and its severe course (OR 5.05 (95 % CI (1.94 – 14.87); p = 0.001) in the recessive model; absence of association with early BA and obesity in all models of inheritance.

The study revealed that there are clinical differences in the combination of BA and obesity based on the age of onset. These differences are linked to variations not

only in genetic factors but also in AR remodeling mechanisms. Patients with late-onset BA and obesity have higher levels of MMP-1 (196.6 ± 9.62 ng/ml), MMP-9 (289.8 ± 16.23 ng/ml), and TIMP-1 (187.5 ± 11.34 ng/ml) compared to those with early-onset BA (129.4 ± 7.86 ng/ml; 177.3 ± 9, 19 ng/ml; 142.4 ± 12.22 ng/ml, respectively, all $p < 0.05$. Additionally, patients with early-onset BA have higher levels of TGF-β_1 (70.3 ± 3.09 pg/ml) compared to those with late-onset BA (40.6 ± 1.78 pg/ml).

Scientific research has revealed that the vitamin D levels are dependent on BMI. In patients with BA and obesity, the vitamin D levels were lower (25.1 ± 0.83 ng/ml) compared to patients with NBW and overweight (35.1 ± 1.25 ng/ml; 35.9 ± 0.96 ng/ml). Furthermore, vitamin D levels decreased as the duration of the disease increased, from less than 10 years to 10-20 years, and to over 20 years, in early-onset BA with obesity (35.2 ± 3.08 ng/ml; 25.1 ± 1.98 ng/ml; 16.3 ± 1.55 ng/ml) and late-onset BA with obesity (28.4 ± 1.35 ng/ml; 24.3 ± 1.01 ng/ml; 21.4 ± 2.42 ng/ml), respectively. In addition, vitamin D levels were lower in patients with a severe BA course (24.7 ± 0.71 ng/ml) compared to those with a mild course (39.8 ± 0.78 ng/ml); and in the absence of control (25.2 ± 0.80 ng/ml) compared to complete control (42.4 ± 0.91 ng/ml). For patients with late-onset BA and obesity, vitamin D levels in the absence of control were lower (23.3 ± 0.93 ng/ml) compared to partial control (27.8 ± 1.34 ng/ml) and complete control (31.0 ± 4.28 ng/ml) ($p = 0.001$). However, in patients with early-onset BA and obesity, vitamin D levels did not differ based on the level of control ($p = 0.48$).

Based on the research findings, it was observed that the levels of TGF-β_1 were higher in patients with BA and obesity (55.8 ± 2.09 pg/ml) compared to those with NBW (48.5 ± 1.92 pg/ml) and overweight (41.0 ± 1.39 pg/ml). Furthermore, patients with early-onset BA and NBW (54.9 ± 2.87), overweight (51.3 ± 2.31) and obesity (70.3 ± 3.09 pg/ml) had higher TGF-β_1 levels compared to those with late-onset BA (40.4 ± 2.05; 33.5 ± 1.37; 40.6 ± 1.78 pg/ml, respectively). There was also a noticeable difference in TGF-β_1 levels between patients with early and late onset BA with obesity, with levels probably being higher in patients with early-onset BA

compared to those with late-onset BA ($p < 0.05$). Furthermore, a moderate negative correlation was identified between the levels of vitamin D and TGF-β_1 in patients with early-onset BA and obesity ($r= -0.523$; $p = 0.001$) and in those with late-onset BA and obesity ($r = -0.379$; $p = 0.001$).

The study found that in obese patients with early BA, using complex therapy with vitamin D led to a more significant decrease in TGF-β_1 levels compared to basic therapy ($p = 0.001$) and its combination with atorvastatin ($p = 0.001$). This was associated with higher levels of control (0.68 (0.3 – 1.4) and FEV_1 (67.8 (55.0 – 78.0) %) compared to the subgroups using only basic therapy (1.04 (0.4 – 1.4); 61.2 (46 .0 – 82.0) %) and the combination with atorvastatin (1.19 (0.2 – 3.2); 58.1 (44.0–75.0) %). These findings suggest that vitamin D supplementation is clinically more effective than using only basic therapy or its combination with atorvastatin, and it is beneficial to include it in the treatment of this patient group.

The original data showed that including vitamin D in the standard treatment for patients with late-onset BA and obesity led to a decrease in the levels of MMP-1 by 1.5%, MMP-9 by 5.4%, TIMP-1 by 1.5%, and TGF-β_1 by 19.5%. When atorvastatin was added, the levels decreased even more, by 58.5%, 63.6%, 40.5%, and 8.2%, respectively. With basic therapy alone, the decreases were 8.2%, 1%, 4.5%, and 0.7%, respectively. *For the first time*, *it was confirmed* that atorvastatin led to a higher level of control and FEV_1 (0.83 (0.2 – 1.5); 68.7 (56.0–78.0) %) compared to basic therapy alone (1.95 (1.0–2.7), $p = 0.001$; 59.9 (41.0–83.0) %) and when combined with vitamin D (1.54 (0.45 – 3.0), $p = 0.001$; 59.7 (47.0 – 72.0) %), indicating its greater clinical effectiveness compared to the addition of vitamin D and basic therapy alone. This led to the identification of a subgroup of patients with late-onset BA and obesity who are particularly responsive to atorvastatin and may benefit most from its use.

The study examined the levels of MMP-1, MMP-9, TIMP-1, TGF-β_1, and vitamin D in early and late onset BA patients with obesity. The research also looked at the impact of basic therapy alone and in combination with vitamin D/atorvastatin on these markers, pulmonary function tests (PFT), and disease control. *For the first*

time, the study provides clinical and pathogenetic evidence supporting the personalized therapy of obese BA patients based on age of onset. *The use of vitamin D* as an addition to basic therapy for early-onset BA patients with obesity is justified due to insufficient/deficient levels of vitamin D in these patients, and its potential to normalize TGF-β_1 levels, improve disease control, and enhance PFT results.

The addition of basic therapy with atorvastatin had a positive effect on BA patients with obesity and different ages of onset. The effect was more pronounced in BA patients with a late onset, leading to a significant decrease in the levels of MMP-1, MMP-9, and TIMP-1, as well as an increase in control and PFT levels. This justifies the inclusion of atorvastatin in the treatment regimen.

Practical significance of the obtained results.

BA, comorbid with obesity, is characterized by heterogeneity of anamnestic, clinical, and functional data that form BA phenotypes depending on the age of onset. The different expressions of these conditions in clinical settings are influenced by several factors. Early BA with obesity is associated with more frequent daytime symptoms and exacerbations triggered by plant pollen, more frequent use of systemic GCs. On the other hand, late-onset BA is more frequently influenced by professional factors, the cold season, ARVI, and a combination of these triggers. Late-onset BA also tends to be characterized by a higher frequency of coughing, including sputum, lower reversibility of bronchial obstruction, and reduced quality of life.

It is suggested that for the first time, predicting the onset of bronchial asthma (BA) based on the assessment of the polymorphic variants Arg16Gly and Gln27Glu of the β_2-AP gene, as well as ER22/23EK and Tth111I of the GR gene, depending on the age of onset is proposed for practical application. The Arg16Gly polymorphism of the β_2-AR gene has been proven to be a genetic marker that increases the risk of early BA with obesity by 2.75 times in a recessive model. For late BA with obesity and its severe course, the Tth111I polymorphism of the GR gene follows a recessive inheritance model, while the Gln27Glu polymorphism of

the β_2-AR gene follows a dominant model for severe course in an additive inheritance model.

The Arg16Gly polymorphism of the β_2-AR gene has been shown to have a protective role in the development of late-onset BA in individuals with obesity, in the framework of a recessive model of inheritance; ER22/23EK polymorphism of the GR gene - in the superdominant model with regard to the risk of early BA with obesity and its severe course, and in the additive model - with regard to the risk of developing late BA with obesity. This study demonstrates that genetic markers can be used to predict the likelihood of developing BA in individuals with obesity, taking into account the age of onset. This information can be used to establish preventive measures aimed at reducing the impact of triggering factors on the manifestation of the BA-obesity phenotype.

The laboratory features of the early-onset BA-obesity phenotype included a higher content of TGF-β_1 compared to those in late-onset patients. In late-onset patients, there was a higher content of MMP-1, MMP-9, and TIMP-1 compared to that in early-onset patients.

It is essential to consider expanding examination program in order to assess the levels of MMP-1, MMP-9, TIMP-1, TGF-β_1, and vitamin D among BA patients with obesity. This is important for justifying the personalized prescription of atorvastatin and/or vitamin D to help reduce these levels and enhance the limited effectiveness of basic therapy in inhibiting AR remodeling.

The efficacy of including vitamin D in the treatment program for early BA patients with obesity to reduce TGF-β_1 levels and increase control and PFT indicators has been proven.

The greater effectiveness of adding atorvastatin to the standard treatment for late-onset BA in patients with obesity is supported by a more substantial decrease in MMPs levels, better control, and improved PFT indicators compared to the early stage.

Thus, the dissertation work was completed by achieving the goal and fulfilling all the tasks through the application of modern diagnostic and treatment methods.

Implementation of results. *The findings from the dissertation research have been incorporated* into the operations of medical and healthcare organizations in the Chernivtsi, Lviv, Zaporizhzhya, Ternopil, and Sumy regions. They have also contributed to the academic and instructional activities for students, resident doctors, and trainee doctors in the therapeutic departments of Bukovyna State Medical University, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Lviv National Medical University named after Danylo Halytskyi, Ternopil National Medical University named after I.Ya. Gorbachevskiy, National Medical University named after O.O. Bogomolets, Dnipro State Medical University and Sumy State University.

Key words: bronchial asthma, obesity, onset, genetic factors, matrix metalloproteinases, transforming growth factor-β_1, vitamin D.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Качковська ВВ, Ковчун АВ, Бондаркова АМ, Приступа ЛН. Трансформувальний фактор росту-β_1 у хворих на бронхіальну астму: патогенетичні, клінічні та терапевтичні аспекти (огляд літератури та власні результати дослідження). Астма та алергія. 2021;2:34-42. doi: 10.31655/2307-3373-2021-2-34-42. *(Здобувачем проведено літературний пошук, обстеження хворих, статистичну обробку отриманих результатів, оформлення статті).*

2. Качковська ВВ, Ковчун АВ, Фадєєва ГА, Приступа ЛН. Gln27Glu та Arg16Gl поліморфізми гена β_2-адренергічного рецептора у хворих на бронхіальну астму і ожиріння. Астма та алергія. 2021;1:40-8. doi: 10.31655/2307-3373-2021-1-40-48. *(Здобувачем проведено літературний пошук, проаналізовано дані, підготовлено статтю до друку).*

3. Качковська ВВ. Матриксні металопротеїнази як маркери ремоделювання дихальних шляхів і потенційна терапевтична мішень у хворих на бронхіальну астму. East Ukr Med J [Інтернет]. 2021;9(2):174-88. Доступно

на: https://eumj.med.sumdu.edu.ua/index.php/journal/article/view/180 doi: 10.21272/eumj.2021;9(2):174-188.

4. Качковська ВВ. Контроль бронхіальної астми, асоційованої з ожирінням, залежно від віку дебюту та Arg16Gly поліморфізму гена β_2-адренорецептора. Український терапевтичний журнал [Інтернет]. 2021;3:28-34. Доступно на: http://utj.com.ua/article/view/233183 doi: 10.30978/UTJ2021-3-28.

5. Kachkovska VV, Orlovskyi VF. Association between Arg16Gly Polymorphism in the β_2-Adrenergic Receptor Gene and Obesity Risk in Patients with Bronchial Asthma. Open J Genet [Internet]. 2021;11(4):93-101. Available from: https://www.scirp.org/journal/paperinformation?paperid=113374 doi: 10.4236/ojgen.2021.114009. *(Здобувачем проведено літературний пошук, обстеження хворих, статистичну обробку отриманих результатів, підготовлено статтю до друку).*

6. Kachkovska VV, Kovchun AV, Moyseyenko IO, Dudchenko IO, Prystupa LN. Arg16Gly polymorphism in the β_2-adrenoceptor gene in patients with bronchial asthma. Wiad Lek [Internet]. 2021;74(5):1200-3. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34090290/ doi: 10.36740/WLek202105128. *(Здобувачем проведено літературний пошук, обстеження хворих, статистичну обробку отриманих результатів, підготовлено статтю до друку).*

7. Kachkovska VV. Gln27Glu polymorphism in the β_2-adrenergic receptor gene in patients with bronchial asthma. Zaporozhye Medical Journal [Internet]. 2022 Apr 4;24(2):159-62. Available from: http://zmj.zsmu.edu.ua/article/view/239468 doi: 10.14739/2310-1210.2022.2.239468.

8. Kachkovska VV, Prystupa LN, Orlovskyi VF. Arg16Gly polymorphism in the β_2-adrenoceptor gene in patients with bronchial asthma with regard to the age of onset. World Med Biol [Internet]. 2023;1(83):87-90. Available from: https://womab.com.ua/en/smb-2023-01/9678 doi:10.26724/2079-8334-2023-

1-83-87-90. *(Здобувачем проведено літературний пошук, обстеження хворих, статистичну обробку отриманих результатів, підготовлено статтю до друку).*

9. Kachkovska V, Kovchun A, Kovchun V, Klisch I, Marchuk O, Dudchenko I, et al. ER22/23EK and TTH111I polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene in patients with bronchial asthma with regard to the age of onset. Georgian Med News [Internet]. 2023 Jan;1(334):94-7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36864800/. *(Здобувачем проведено літературний пошук, обстеження хворих, статистичну обробку отриманих результатів, підготовлено статтю до друку).*

10. Качковська ВВ, Приступа ЛН, Орловський ВФ. Дослідження зв'язку фенотипу бронхіальна астма-ожиріння з ER22/23EK і TTH111I поліморфізмами гена глюкокортикоїдного рецептора. Астма та алергія. 2023; 3:25-31. doi: 10.31655/2307-3373-2023-3-25-31. *(Здобувачем проведено літературний пошук, обстеження хворих, статистичну обробку отриманих результатів, оформлення статті).*

11. Качковська ВВ. Клінічна характеристика хворих на бронхіяльну астму, асоційовану із ожирінням, залежно від віку дебюту. Львівський клінічний вісник. 2023;3(43)-4(44):37-44. Доступно на: https://lkv.biz/en/clinical-characteristics-of-patients-with-obesity-associated-with-bronchial-asthma-depending-on-the-age-of-onset/ doi:10.25040/lkv2023.03-04.037.

12. Качковська ВВ. Вміст вітаміну D у хворих на бронхіальну астму залежно від індексу маси тіла та віку дебюту захворювання. Астма та алергія. 2023;4:38-43. doi: 10.31655/2307-3373-2023-4-38-43.

13. Качковська ВВ, Приступа ЛН. Рівень контролю бронхіальної астми залежно від ER22/23EK і Tth111I поліморфізмів гена глюкокортикоїдного рецептора. 2024. Львівський клінічний вісник, 1(45):8-16. Available from: doi:10.25040/lkv2023.03-04.037. *(Здобувачем проведено*

літературний пошук, обстеження хворих, статистичну обробку отриманих результатів, оформлення статті).

14. Качковська ВВ. Вміст трансформуючого фактора росту-β_1 у хворих на бронхіальну астму залежно від індексу маси тіла та віку дебюту. ЗКЕМ [Інтернет]. 2023 Груд 19;4:81-7. Доступно на: https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/zdobutky-eks-med/article/view/14302 doi: 10.11603/1811-2471.2023.v.i4.14302.

15. Kachkovska V. Analysis of the association of bronchial asthma clinical course with ER22/23EK and TTH111I polymorphic variants in the glucocorticoid receptor gene. Ukr Sci Med Youth J [Internet]. 2023 Dec 4;142(4):19-27. Available from: https://mmj.nmuofficial.com/index.php/journal/article/view/103 doi: 10.32345/USMYJ.4(142).2023.19-27. *(Здобувачем проведено літературний пошук, обстеження хворих, статистичну обробку отриманих результатів, оформлення статті).*

16. Kachkovska V, Kovchun A, Dudchenko I, Prystupa L. Gln27Glu polymorphism in the β_2-adrenoreceptor gene in patients with asthma with regard to the age of onset. East Ukr Med J [Internet]. 2023;11(4):390-7. Available from: https://eumj.med.sumdu.edu.ua/index.php/journal/article/view/394 doi: 10.21272/eumj.2023;11(4):390-397. *(Здобувачем проведено літературний пошук, обстеження хворих, статистичну обробку отриманих результатів, підготовлено статтю до друку).*

17. Kachkovska V. Association between Gln27Glu polymorphism in the β_2 adrenergic receptor gene and obesity risk in patients with early-onset and late-onset bronchial asthma. Georgian Med News [Internet]. 2023 Jul-Aug;7(340):254-8. Available from: https://www.geomednews.com/Articles/2023/7_8_2023/254-258.pdf

18. Kachkovska VV. ER22/23EK and TTH111I polymorphic variants in the glucocorticoid receptor gene in patients with bronchial asthma. Pol Merkur Lekarski [Internet]. 2023;51(4):398-402. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37756461/ doi: 10.36740/Merkur202304115.

19. Качковська ВВ, Орловський ВФ. Клініко-функціональна характеристика хворих на бронхіальну астму залежно від індексу маси тіла. Запорізький медичний журнал [Інтернет]. 2023 Груд 5;25(6):511-7. Доступно на: http://zmj.zsmu.edu.ua/article/view/291214 doi: 10.14739/2310-1210.2023.6.291214. *(Здобувачем проведено літературний пошук, обстеження хворих, статистичну обробку отриманих результатів, підготовлено статтю до друку).*

20. Качковська ВВ, Приступа ЛН. Вміст матриксної металопротеїнази-1, -9 та тканинного інгібітора матриксних металопротеїназ-1 у хворих на бронхіальну астму й ожиріння. Pathologia [Інтернет]. 2023 Груд 22;20(3):238-42. Доступно на: http://pat.zsmu.edu.ua/article/view/291212 doi: 10.14739/2310-1237.2023.3.291212. *(Здобувачем проведено літературний пошук, обстеження хворих, статистичну обробку отриманих результатів, підготовлено статтю до друку).*

21. Качковська ВВ, Приступа ЛН. Порівняльна оцінка ефективності лікування хворих на бронхіальну астму із ожирінням залежно від віку дебюту. ЗКЕМ [Інтернет]. 2024 Бер 28;1:99-107. Available from: https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/zdobutky-eks-med/article/view/14531 doi: 0.11603/1811-2471.2024.v.i1.14531. *(Здобувачем проведено літературний пошук, обстеження хворих, статистичну обробку отриманих результатів, оформлення статті).*

22. Kachkovska V, Kovchun A, Dudchenko I, Prystupa L. Effectiveness of complex treatment of patients with early-onset and late-onset bronchial asthma associated with obesity. East Ukr Med J [Internet]. 2024 Mar 31;12(1):148-59. Available from: https://eumj.med.sumdu.edu.ua/index.php/journal/article/view/479 doi: 10.21272/eumj.2024;12(1):148-159. *(Здобувачем проведено літературнийпошук, обстеження хворих, статистичну обробку отриманих результатів, оформлення статті).*

23. Kachkovska V, Prystupa L. Clinical course of obesity-associated asthma depending on the Gln27Glu polymorphic variant of the β_2-adrenoreceptor

gene, taking into account the age of onset. Art Med [Internet]. 2024 Mar 28;1(29):62-5. Available from: https://art-of-medicine.ifnmu.edu.ua/index.php/aom/article/view/1118 doi: 10.21802/artm.2024.1.29.62. *(Здобувачем проведено літературний пошук, обстеження хворих, статистичну обробку отриманих результатів, підготовлено статтю до друку).*

Опубліковані праці апробаційного характеру:

24. Kmyta V, Bondarkova A, Prystupa L. Influence of ADRβ2 gene polymorphism on the level of bronchial obstruction and body mass index in patients with bronchial asthma. European Respiratory Journal [Internet]. 2016 Sep;48(60):PA1205.Available from: doi: 10.1183/13993003.congress-2016.PA1205. *(Здобувачем проведено обстеження хворих, статистичну обробку отриманих результатів, оформлення тез).*

25. Качковська ВВ, Приступа ЛН. Аналіз асоціації клінічного перебігу бронхіальної астми з Arg16Gly поліморфним варіантом гена β_2-адренорецептора. У: 42 Наукові читання імені О.О. Богомольця. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю [Інтернет]; 2021 трав. 24; Київ. Київ: Національний медичний університет імені О.О. Богомольця; 2021. с. 24. Доступно на: http://ir.librarynmu.com/handle/123456789/2337 *(Здобувачем проведено обстеження хворих, статистичну обробку отриманих результатів, оформлення тез).*

26. Качковська ВВ. Ризик розвитку ожиріння у хворих на ранню та пізню бронхіальну астму залежно від Gln27Glu поліморфізму гена β_2-адренорецептора. In: Biomedical Perspectives IV. Abstract book of International Medical Conference of Students, Postgraduates, and Young Scientists [Internet]; 2024 Apr 24-25; Sumy. Sumy: Sumy State University; 2021. p. 54. Available from: https://med.sumdu.edu.ua/wp-content/uploads/2024/05/Biomedical-Perspectives-IV-Abstract-book-2024.pdf

27. Качковська ВВ, Самодай ВО. ER22/23EK і Tth111I поліморфізми гена глюкокортикоїдного рецептора у хворих на бронхіальну астму. У:

Алексєєв ОГ, редактор. Тези за матеріалами XVI Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених «Актуальні питання клінічної медицини»; 24-25 лист. 2022 [Інтернет]; Запоріжжя. Запоріжжя: ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»; 2022. с. 68-9. Доступно на: http://ir.nuozu.edu.ua:8080/bitstream/lib/4517/1/%D0%97%D0%B1%D1%96%D1%80%D0%BA%D0%B0%20%D1%82%D0%B5%D0%B7%D1%96%D0%B2%202022.pdf *(Здобувачем проведено обстеження хворих, статистичну обробку отриманих результатів, оформлення тез).*

28. Качковська ВВ. Частота Arg16Gly поліморфізму гена β_2-адренорецептора у хворих на бронхіальну астму. У: Фадєєнко ГД, редактор. Щорічні терапевтичні читання. Неінфекційні захворювання: профілактика та зміцнення здоров'я в Україні. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю; 22-23 квіт. 2021 [Інтернет]; Харків. Харків: ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України»; 2021. С. 63. Доступно на: https://therapy.org.ua/files/tezu_22_04_2021.pdf

29. Качковська ВВ, Левковський ВВ. Зв'язок Gln27Glu поліморфізму гена β_2-адренорецептора із ризиком розвитку ожиріння у хворих на бронхіальну астму. У: Алексєєв ОГ, редактор. Тези за матеріалами XVI Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених «Актуальні питання клінічної медицини»; 24-25 лист. 2022. [Інтернет]; Запоріжжя. Запоріжжя: ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»; 2022. с. 69-70. Доступно на: http://ir.nuozu.edu.ua:8080/bitstream/lib/4517/1/%D0%97%D0%B1%D1%96%D1%80%D0%BA%D0%B0%20%D1%82%D0%B5%D0%B7%D1%96%D0%B2%202022.pdf *(Здобувачем проведено обстеження хворих, статистичну обробку отриманих результатів, оформлення тез).*

30. Bondarkova A, Kachkovska V, Kovchun A, Prystupa L. The course of COVID-19 in patients with asthma depends on Gln27Glu ADRβ_2 gene polymorphism. Eur Respir J [Internet]. 2022;60(suppl 66):1143. Available from:

https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2022.1143 *(Здобувачем проведено обстеження хворих, статистичну обробку отриманих результатів, оформлення тез).*

31. Kachkovska V. The risk of asthma developing depending on Arg16Gly β_2-adrenoceptor gene polymorphism in the Ukrainian population. Poster session presented at: EAACI Hybrid Congress 2022 [Internet]; 2022 Jul. 1-3; Prague, Czech Republic. Available from: https://services.y-congress.com/congress/players-proto/cyim.congress.meta.player/standalone.html?mGuid=0af8c9e6-3731-4614-9e43-7efc540f042c

32. Kachkovska V, Kovchun A, Prystupa L. ER22/23EK and Tth111I polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene among asthma patients~with regard to the age of onset. Eur Respir J [Internet]. 2022;60(suppl 66):692. Available from: https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2022.692

33. Kachkovska V, Kovchun A, Prystupa L. The link between the Gln27Glu polymorphism of the β_2-adrenoceptor gene and the severity of the asthma course. Eur Respir J [Internet]. 2023;62(suppl 67): PA2317. Available from: https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2023.PA2317 *(Здобувачем проведено обстеження хворих, статистичну обробку отриманих результатів, оформлення тез).*

34. Kachkovska V. The control of asthma in association with body mass index and the age of asthma onset. Eur Respir J [Internet]. 2023;62(suppl 67): PA3654. Available from: https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2023.PA3654

35. Kovchun A, Kachkovska V, Prystupa L. The role of Gln27Glu polymorphism of the β_2-adrenoreceptor gene in asthma development. Eur Respir J [Internet]. 2023;62(suppl 67):PA4411. Available from:https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2023. PA4411 *(Здобувачем проведено обстеження хворих, статистичну обробку отриманих результатів, оформлення тез).*

36. Качковська ВВ. Зв'язок Gln27Glu поліморфізму гена β_2-адренорецептора з контролем бронхіальної астми. In: Solving Scientific

Problems. XIV International scientific and practical conference [Internet]; 2024 Mar 13-15; Copenhagen, Denmark. Copenhagen, Denmark: International Scientific Unity; 2024. p. 87-8. Available from: https://isu-conference.com/arkhiv/solving-scientific-problems-using-innovative-concepts/

37. Качковська ВВ. Контроль бронхіальної астми залежно від ARG16GLY поліморфізму гена β_2-адренорецептора. In: Quality management in education and industry: experience, problems and prospects. Abstracts of XI International Scientific and Practical Conference [Internet]; 2024 Mar 18-20; Florence, Italy. Florence, Italy: European Conference. p. 174. Available from: https://eu-conf.com/events/quality-management-in-education-and-industry-experience-problems-and-prospects/

38. Качковська ВВ. Контроль ранньої та пізньої бронхіальної астми залежно від Arg16Gly поліморфізму гена β_2-адренорецептора. In: Global achievements and current trends in the development of science. Abstracts of X International Scientific and Practical Conference [Internet]; 2024 Mar 11-13; Sofia, Bulgaria. Sofia, Bulgaria: European Conference; 2024. p. 135-6. Available from: https://eu-conf.com/en/events/global-achievements-and-current-trends-in-the-development-of-science/

39. Качковська ВВ. Arg16Gly поліморфізму гена β_2-адренорецептора та контроль бронхіальної астми. In: Problems and prospects of modern science and education. Proceedings of the X International Scientific and Practical Conference [Internet]; 2024 Mar 12-15; Stockholm, Sweden. Stockholm, Sweden: International Science Group; 2024. p. 177-8. Available from: https://isg-konf.com/uk/problems-and-prospects-of-modern-science-and-education/

40. Власенко Ю, Ковчун А, Приступа Л, Дудченко І, Ковчун В, Качковська В. Рівень матриксної металопротеїнази-1, -9 і тканинного інгібітора матриксних металопротеїназ-1 у пацієнтів з астмою та ожирінням. In: Biomedical Perspectives IV. Abstract book of International Medical Conference of Students, Postgraduates, and Young Scientists [Internet]; 2024 Apr 24-25; Sumy. Sumy: Sumy State University. p. 39. Available from: https://med.sumdu.edu.ua/wp-

content/uploads/2024/05/Biomedical-Perspectives-IV-Abstract-book-2024.pdf *(Здобувачем проведено обстеження хворих, статистичну обробку отриманих результатів, оформлення тез).*

41. Захарова МВ, Щербина ЮО, Качковська ВВ, Ковчун АВ, Дудченко ІО, Дудченко ЄС. Рівень трансформуючого фактора росту-β_1 залежно від індексу маси тіла та віку дебюту бронхіальної астми. In: Biomedical Perspectives IV. Abstract book of International Medical Conference of Students, Postgraduates, and Young Scientists [Internet]; 2024 Apr 24-25; Sumy. Sumy: Sumy State University; 2021. p. 49. Available from: https://med.sumdu.edu.ua/wp-content/uploads/2024/05/Biomedical-Perspectives-IV-Abstract-book-2024.pdf *(Здобувачем проведено обстеження хворих, статистичну обробку отриманих результатів, оформлення тез).*

42. Кривогуз А, Ковчун А, Дудченко І, Приступа Л, Качковська В. Асоціація рівнів вітаміну D із перебігом бронхіальної астми. In: Biomedical Perspectives IV. Abstract book of International Medical Conference of Students, Postgraduates, and Young Scientists [Internet]; 2024 Apr 24-25; Sumy. Sumy: Sumy State University; 2021. p. 60. Available from: https://med.sumdu.edu.ua/wp-content/uploads/2024/05/Biomedical-Perspectives-IV-Abstract-book-2024.pdf *(Здобувачем проведено обстеження хворих, статистичну обробку отриманих результатів, оформлення тез).*

Друковані праці, що додатково відображають наукові результати дисертації:

43. Качковська ВВ, Приступа ЛН, Ковчун АВ, Дудченко ІО, автори; Сумський державний університет, власник майнових прав. Вміст вітаміну D у крові залежно від тяжкості перебігу бронхіальної астми та віку дебюту. Свідоцтво України про реєстрацію авторського права на твір № 126229. 2024 Трав 7. *(Здобувачем проведено аналіз наукової і патентної літератури, розроблено ідею способу, обстеження хворих, статистичну обробку отриманих результатів, оформлення подачі для реєстрації авторського права).*

44. Качковська ВВ, Приступа ЛН, Ковчун АВ, Дудченко ІО, автори; Сумський державний університет, власник майнових прав. Вміст трансформуючого фактора росту-β_1 у хворих на бронхіальну астму залежно від тривалості перебігу та віку. Свідоцтво України про реєстрацію авторського права на твір № 126230. 2024 Трав 7. *(Здобувачем проведено аналіз наукової і патентної літератури, розроблено ідею способу, обстеження хворих, статистичну обробку отриманих результатів, оформлення подачі для реєстрації авторського права).*

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ 31

ВСТУП 33

РОЗДІЛ 1. СУЧАСНА УЯВА ПРО ГЕТЕРОГЕННІСТЬ КЛІНІЧНИХ, МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНИХ, ЛАБОРАТОРНИХ ПОКАЗНИКІВ У ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ ІЗ ОЖИРІННЯМ ЗАЛЕЖНО ВІД ВІКУ ДЕБЮТУ ТА МОЖЛИВОСТІ УДОСКОНАЛЕННЯ ТЕРАПЕВТИЧНОЇ СТРАТЕГІЇ 46

1.1. Бронхіальна астма та ожиріння: актуальність, клінічна гетерогенність залежно від віку дебюту 46

1.2. Роль поліморфізмів генів β_2-адренергічних та глюкокортикоїдних рецепторів у виникненні бронхіальної астми, асоційованої з ожирінням, тяжкості її перебігу, ефективності лікування 50

1.2.1. Arg16Gly та Gln27Glu поліморфізми гена β_2-адренергічних рецепторів 50

1.2.2. ER22/23EK і Tth111I поліморфні варіанти гена рецептора глюкокортикоїдів 64

1.3. Механізми ураження дихальних шляхів при бронхіальній астмі та ожирінні 72

1.3.1. Роль матриксних протеїназ-1 і -9 та тканинного інгібітора матриксних протеїназ-1 72

1.3.2. Місце трансформуючого фактора росту-β_1 у формуванні запалення та ремоделювання дихальних шляхів 80

1.3.3. Недостатність вітаміну D у хворих на бронхіальну астму із ожирінням: зв'язок із запаленням і ремоделюванням дихальних шляхів 87

1.4. Лікування хворих на бронхіальну астму із ожирінням 95
1.4.1. Маркери ремоделювання як потенційна терапевтична мішень 97
1.4.2. Терапевтичні ефекти застосування статинів 102

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ 110

2.1. Матеріали дослідження 110

2.2. Дизайн дослідження 121

2.3. Методи дослідження 124
2.3.1. Загальноклінічні методи 124
2.3.2. Інструментальні та інші методи 125
2.3.3. Лабораторні методи дослідження 126
2.3.4. Молекулярно-генетичні методи 127
2.3.5. Статистичний аналіз результатів дослідження 133
2.3.6. Забезпечення вимог біоетики 135

РОЗДІЛ 3. КЛІНІКО-ФУНКЦІОНАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ ЗАЛЕЖНО ВІД ІНДЕКСУ МАСИ ТІЛА ТА ВІКУ ДЕБЮТУ 137

3.1. Аналіз клінічного перебігу бронхіальної астми залежно від індексу маси тіла 137

3.2. Аналіз клінічного перебігу бронхіальної астми залежно від віку дебюту 148

3.3. Клінічна характеристика хворих на бронхіальну астму із ожирінням залежно від віку дебюту 171

РОЗДІЛ 4. КЛІНІКО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ЕФЕКТИ ARG16GLU І GLN27GLU ПОЛІМОРФІЗМІВ ГЕНІВ B_2-АДРЕНОРЕЦЕПТОРІВ ТА ЇХ ЗВ'ЯЗОК ІЗ

ФЕНОТИПАМИ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ, АСОЦІЙОВАНОЇ ІЗ ОЖИРІННЯМ 184

4.1. Аналіз Arg16Gly поліморфного варіанта гена β_2-адренорецептора 184

4.2. Аналіз Gln27Glu поліморфного варіанта гена β_2-адренорецептора 206

РОЗДІЛ 5. РОЛЬ ER22/23EK І TTHIII*I* ПОЛІМОРФІЗМІВ ГЕНА ГЛЮКОКОРТИКОЇДНОГО РЕЦЕПТОРА У ВИНИКНЕННІ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ, АСОЦІЙОВАНОЇ ІЗ ОЖИРІННЯМ, ТЯЖКОСТІ ЇЇ ПЕРЕБІГУ 227

5.1. Аналіз ER22/23EK поліморфного варіанта гена рецептора глюкокортикоїдів 227

5.2. Аналіз TthIII*I* поліморфного варіанта гена рецептора глюкокортикоїдів 247

РОЗДІЛ 6. ДОСЛІДЖЕННЯ МАРКЕРІВ РЕМОДЕЛЮВАННЯ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ ЗАЛЕЖНО ВІД ВІКУ ДЕБЮТУ 266

6.1. Вміст матриксної металопротеїнази-1, -9 та тканинного інгібітора матриксних металопротеїназ-1 у сироватці крові хворих на бронхіальну астму 266

6.2. Дослідження вмісту трансформуючого фактора росту-β_1 283

6.3. Оцінка вмісту вітаміну D у сироватці крові хворих на бронхіальну астму 293

РОЗДІЛ 7. ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ДИФЕРЕНЦІЙОВА-НОГО КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ, ПОЄДНАНУ ІЗ ОЖИРІННЯМ 302

7.1. Клінічна ефективність базисного лікування бронхіальної астми, асоційованої із ожирінням, залежно від віку дебюту..... 302

7.2. Оцінка вмісту маркерів ремоделювання, вітаміну D та клінічної ефективності комплексного лікування у хворих на ранню бронхіальну астму із ожирінням..... 306

7.3. Оцінка вмісту маркерів ремоделювання, вітаміну D та клінічної ефективності запропонованого лікування у хворих на пізню бронхіальну астму із ожирінням 317

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ 327

ВИСНОВКИ 374

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ 378

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ 381

ДОДАТОК 1..……...483

ДОДАТОК 2……..……..492

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АЛП – антилейкотрієнові препарати

БА – бронхіальна астма

БАКД – бета$_2$-агоністи короткої дії

БАЛ – бронхоальвеолярний лаваж

БАТД – бета$_2$-агоністи тривалої дії

ВШ – відношення шансів

ГК – глюкокортикоїди

ГМК – гладенько м'язові клітини

ГР – глюкокортикоїдні рецептори

ГРБ – гіперреактивність бронхів

ГРВІ – гострі респіраторні вірусні інфекції

ДІ – довірчий інтервал

ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота

ДШ – дихальні шляхи

ЕЦМ – екстрацелюлярний матрикс

ЗМТ – зайва маса тіла

іГК – інгаляційні глюкокортикоїди

ІЛ – інтерлейкін

ІМТ – індекс маси тіла

КВП – конденсат видихуваного повітря

КТ – компютерна томографія

ММП – матриксна металопротеїназа

НМТ – нормальна маса тіла

ОНП – однонуклеотидний поліморфізм

ОФВ$_1$ – об'єм форсованого видиху за 1-шу секунду

ПЛР – полімеразно-ланцюгова реакція

ПШВ – пікова швидкість видиху

РААС – ренін-ангіотензин-альдостеронова система

Т – критерій Вілкоксона

ТІМП – тканинний інгібітор матриксних протеїназ

ХС-ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїдів низької щільності

ФЖЄЛ – форсована життєва ємність легень

ФЗД – функція зовнішнього дихання

ФН – фізичні навантаження

ЯЖ – якість життя

ACQ – Asthma Control Questionnaire (опитувальник з контролю астми)

AQLQ – Asthma Quality of Life Questionnaire (опитувальник якості життя при астмі)

CYP2R1 – cytochrome P450 family 2 subfamily R member1

FeNO – fractional exhaled nitric oxide (оксид азоту у конденсаті повітря, що видихається)

GINA – Global Initiative for Asthma

GR-α – альфа-ланцюг глюкокортикоїдного рецептора

GR-β – бета-ланцюг глюкокортикоїдного рецептора

IgE – імуноглобулін Е

NFκB – nuclear factor kappa (нуклеарний фактор каппа)

t – критерій Стьюдента

TGF-β_1 – transforming growth factor-β_1 (трансформуючий фактор росту-β_1)

U – критерій Манна - Уїтні

β_2-АР – β_2-адренорецептор

χ^2 – хі-квадрат Пірсона

ВСТУП

Відомо, що збільшення захворюваності на бронхіальну астму (БА) відбувається одночасно із прогресуючим ростом частоти ожиріння [61, 105, 130, 134, 327, 390]. Згідно останніх глобальних оцінок ВООЗ, 350 млн осіб у світі хворіють на БА [128, 106, 134, 526], а ожиріння та надмірну вагу мають майже 60 % дорослих [355]. Ожиріння підвищує в 1,9 рази ризик розвитку БА [134].

При поєднанні БА та ожиріння частіше зустрічаються тяжкий та неконтрольований перебіг, резистентність до лікування, нижча якість життя (ЯЖ) [142, 144, 304, 417]. При цьому, спостерігається клінічна гетерогенність залежно від віку дебюту, який є провідним чинником для ідентифікації фенотипів БА, асоційованої із ожирінням [134, 154, 397, 500]: ранньої атопічної та пізньої без атопії [134, 154, 500].

БА, поєднана із ожирінням, з раннім початком, більшою мірою пов'язана з генетичними факторами, атопією, а БА з пізнім дебютом – з факторами навколишнього середовища, неатопічним механізмом розвитку, більшим поширенням у жінок, гіршим контролем [207, 467].

Є переконливі докази щодо спільних генетичних компонентів для БА та ожиріння [64, 426, 547, 548], та того, що загальна геномна інверсія захищає як від БА, так і від ожиріння [61, 97, 167]. Підтверджено генетичні відмінності між БА із раннім і пізнім дебютом та встановлено 96 варіантів генетичних факторів ризику специфічних для ранньої БА та 3 варіанти, які є сильними чинниками ризику пізньої БА [136], що дозволяє пояснити відмінності у патофізіології між дитячою та дорослою БА [58, 192]. Зважаючи на те, що ранній та пізній дебют захворювання асоційований із різними механізмами патогенезу та маркерами запалення, важливим є вивчення особливостей ремоделювання дихальних шляхів (ДШ) залежно від фенотипу БА-ожиріння. Ожиріння вважається важливим фактором ризику виникнення та обтяження перебігу БА шляхом посилення не лише запалення, а і ремоделювання бронхів [197, 439], оскільки ожиріння модулює функції імунних, епітеліальних клітин,

гладеньком'язових клітин (ГМК) та фібробластів, що призводить до ремоделювання ДШ [118, 268, 439, 508, 511]. Наявні поодинокі дослідження вмісту матриксних металопротеїназ (ММП), тканинного інгібітора матриксних металопротеїназ (ТІМП) та трансформуючого фактора росту-β_1 (TGF-β_1) при ожирінні показали їх зростання та пряму кореляцію із вмістом С-реактивного білка (С-РБ) [78, 116, 380, 508]. При цьому, відомо, що дефіцит вітаміну D при ожирінні, зумовлений посиленою його секвестрацією, розподілом у великій масі жирової тканини та зниженням експресії CYP2R1, печінкової 25-гідроксилази [184, 414], індукує також ремоделювання ДШ шляхом збільшення експресії TGF-β_1 [378, 285, 451].

Відомо, що таргетної спеціальної фармакотерапії для фенотипу БА-ожиріння поки-що не запропоновано, а рекомендовано інгаляційні глюкокортикоїди (іГК) і бронходилататори, хоча їх ефективність нижча або відсутня [207, 305, 469, 475]. При цьому, запальний фенотип у пацієнтів із ожирінням може бути прогнозованою відповіддю на іГК: пацієнти з ожирінням і еозинофільним запаленням демонструють вищу відповідь на іГК, тоді, як пацієнти з ожирінням із нейтрофільним запаленням – низьку [386, 475]. Враховуючи гетерогенність фенотипів БА, пов’язаної з ожирінням, біологічні препарати можуть бути не однаково ефективними, оскільки вони гальмують Th2 тип запалення [134] і для пацієнтів із нейтрофільною БА не застосовуються [154]. Інгібітори фосфодіестерази, антитіла до стромального лімфопротеїну тимуса, азитроміцин і антихолінергічні засоби є перспективними препаратами для лікування нейтрофільної БА, у тому числі, асоційованої з ожирінням [326, 526]. На даний час не існує фармакологічних методів для гальмування ремоделювання ДШ [198], що диктує необхідність пошуку патогенетично обґрунтованих препаратів, які б могли доповнити обмежений вплив базисної терапії на процеси ремоделювання. Такими кандидатами можуть бути статини та вітамін D.

Статини здатні гальмувати опосередковану TGF-β регуляцію ММП-2 і ММП-9 [255], знижувати активність ММП-9, запалення [323, 348, 447],

проліферацію Th2-клітин, продукцію Th2-цитокінів, ІЛ-17, який сприяє накопиченню нейтрофілів [422, 437], продукцію фібронектину та диференціацію фібробластів у відповідь на TGF-β_1 [433]. Лікування статинами зменшувало загальну кількість лейкоцитів, нейтрофілів, еозинофілів і підвищувало баланс Th1/Th2, що не було пов'язано з його ліпідознижувальною активністю [421]. Застосування вітаміну D може бути обґрунтованим не лише його дефіцитом у хворих із ожирінням, а і його здатністю пригнічувати експресію TGF-β_1 і пов'язаних маркерів екстрацелюлярного матриксу (ЕЦМ), зменшувати рівні прозапальних цитокінів, запальних макрофагів і нейтрофілів у БАЛ, ГРБ та фіброз легень. Механізм гальмування вітаміном D передачі сигналів TGF-β_1, залишається незрозумілим. Однак, оскільки рецептор вітаміну D може негативно регулювати профібротичні ефекти передачі сигналів TGF-β_1 шляхом інгібування фосфорильованого Smad-2/3, його додавання може запобігти фіброзу легень TGF-β-залежним/чи -незалежним шляхами [184, 201, 285, 378].

Фенотипування захворювання відіграє ключову роль під час вибору оптимальної терапії БА, забезпечує диференційований підхід до лікування, розробку індивідуальних схем терапії. Зважаючи на останні наукові дані щодо патогенетичних і клінічних відмінностей фенотипів БА із ожирінням залежно від віку дебюту та відсутність спеціальної таргетної терапії для цих пацієнтів, доцільним є детальне визначення фенотипових особливостей на підставі вивчення клініко-анамнестичних даних, маркерів ремоделювання, генетичних чинників, що визначають субфенотипи БА, асоційованої із ожирінням. Це, на нашу думку, може сприяти обґрунтуванню доцільності модифікації терапевтичної стратегії пацієнтів із фенотипами ранньої та пізньої БА із ожирінням із урахуванням досліджуваних показників з метою підвищення контролю симптомів захворювання та ефективності лікування у цілому.

Підсумовуючи вищенаведене, слід зазначити, що лікувальні агенти, які знижують вміст ММП, ТІМП та TGF-β_1, і таким чином, гальмують ремоделювання ДШ, можуть доповнити обмежений вплив базисної терапії на

ці процеси. Проте, доцільним є диференційований аналіз вмісту даних маркерів ремоделювання у хворих залежно від фенотипу, віку дебюту, тривалості захворювання, його контролю та відповіді на лікування. Оскільки порівняльне визначення залежно від наведених критеріїв дозволить віддиференціювати контингент хворих із високими їх рівнями та сприятиме удосконаленню, зокрема, персоніфікації лікування таких хворих.

Таким чином, актуальність роботи визначається великою поширеністю коморбідності БА та ожиріння, генетичною, клінічною та лабораторною гетерогенністю фенотипів, необхідністю подальшого вивчення патогенезу ремоделювання ДШ, обґрунтованою потребою розроблення методів прогнозування виникнення й лікування залежно від віку дебюту.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини з центром респіраторної медицини «Хвороби внутрішніх органів: предиктори розвитку, оптимізація, діагностика, лікування та профілактика» (№ державної реєстрації 0116U004046); «Удосконалення діагностики, лікування та профілактики захворювань внутрішніх органів» (№ державної реєстрації 0121U108891).

Мета дослідження. Установити фенотипові ознаки БА з ожирінням залежно від віку дебюту з урахуванням клініко-функціональних, біохімічних і генетичних характеристик та вдосконалити комплексне лікування для покращення контролю захворювання.

Завдання дослідження:

1. Порівняти клініко-функціональні показники, рівень контролю, якість життя (ЯЖ) у хворих на БА залежно від індексу маси тіла (ІМТ).

2. Здійснити порівняльний аналіз клінічних та функціональних показників, контролю захворювання та ЯЖ у пацієнтів із БА, асоційованою із ожирінням, залежно від віку її дебюту.

3. Визначити частоту Gln27Glu і Arg16Gly поліморфних варіантів гена β_2-адренергічного рецептора (АР), оцінити їх зв'язок із ризиком розвитку БА

та коморбідності БА-ожиріння, тяжкістю перебігу, рівнем контролю залежно від віку дебюту.

4. Провести молекулярно-генетичне тестування ER22/23EK і TthIII*I* поліморфних варіантів гена глюкокортикоїдного рецептора (ГР) і дослідити їх зв'язок із ризиком розвитку БА та коморбідності БА-ожиріння, тяжкістю перебігу, рівнем контролю залежно від віку дебюту.

5. Проаналізувати вміст ММП-1, -9 та ТІМП-1 у хворих на БА залежно від ІМТ, тривалості захворювання, тяжкості перебігу, рівня контролю, віку дебюту.

6. Дослідити вміст TGF-β_1 у хворих на БА залежно від ІМТ, тривалості захворювання, клініко-функціональних характеристик і віку дебюту.

7. Оцінити вміст вітаміну D у хворих на БА та коморбідність БА-ожиріння залежно від віку дебюту, тривалості захворювання, тяжкості перебігу та рівня контролю.

8. Обґрунтувати необхідність модифікації терапевтичної стратегії шляхом додавання аторвастатину та вітаміну D, дослідити її ефективність у хворих на БА з ожирінням залежно від віку дебюту.

Об'єкт дослідження – вдосконалення комплексного лікування БА у осіб із аліментарним ожирінням.

Предмет дослідження – фенотипові ознаки БА та ожиріння у різному віці виникнення та їх генетичне підґрунтя, предиктори розвитку, особливості клінічного перебігу, рівень контролю, функція зовнішнього дихання (ФЗД), маркери ремоделювання, вплив вмісту вітаміну D на тяжкість перебігу та контроль БА, ефективність базисної терапії та її модифікація залежно від віку дебюту БА.

Методи дослідження: клініко-анамнестичні дані (збір скарг і анамнезу, огляд хворих); антропометричні; лабораторні: визначення вмісту ТІМП-1, ММП-1, ММП-9, TGF-β_1 за допомогою імуноферментного методу, вмісту 25(OH)D – імунохімічного методу з хемілюмінесцентною детекцією (Abbott Diagnostics, США); визначення Gln27Glu і Arg16Gly поліморфних

варіантів гена β_2-АР, ER22/23EK і TthIII*I* поліморфізмів гена ГР – полімеразно-ланцюгової реакції; інструментальні (спірометрія з бронходилатаційним тестом), анкетування для визначення контролю за допомогою опитувальника Asthma Control Questionnaire (ACQ) та якості життя (ЯЖ) – опитувальника Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ), статистичні.

Наукова новизна

Доповнено наукові дані щодо клініко-функціональних відмінностей БА залежно від ІМТ, а саме БА, асоційована із ожирінням, характеризується вищою частотою обтяженої спадковості; загострень, зумовлених метеочутливістю, гострими респіраторними вірусними інфекціями (ГРВІ), стресом і поєднанням тригерів; нічних та денних нападів кашлю, задишки; тяжкого та неконтрольованого перебігу, що супроводжувався більш вираженими порушеннями ФЗД; пневмоній та нижчою ЯЖ порівняно із хворими із НМТ.

Зроблено доповнення щодо формування індивідуальної клінічної картини фенотипів ранньої та пізньої БА, асоційованої з ожирінням. Клінічний поліморфізм фенотипів БА із ожирінням полягає в тому, що відмінними рисами ранньої є: вища частота денних симптомів, загострень, зумовлених цвітінням рослин, застосування системних ГК три і більше разів за рік; а пізньої – частіший вплив професійних чинників, холодної пори року, ГРВІ, фізичних навантажень (ФН), поєднання тригерів як причин загострення; кашель, зокрема з виділенням мокротиння; нижчі зворотність бронхіальної обструкції та показники ЯЖ.

Уперше досліджено поліморфні варіанти Arg16Gly і Gln27Glu гена β_2-АР та ER22/23EK Tth111I гена ГР у хворих на БА із ожирінням залежно від віку дебюту, що дозволило встановити фенотипові відмінності ранньої та пізньої БА із ожирінням. Уперше встановлено, що Arg16Gly поліморфізм гена β_2-АР по-різному пов’язаний із ризиком розвитку БА залежно від віку дебюту: у рецесивній моделі успадкування підвищує у 2,75 раза ризик розвитку ранньої БА із ожирінням і демонструє протективну роль щодо пізньої.

Уперше проведено дослідження Gln27Glu поліморфізму гена β_2-АР із визначенням його значущості в реалізації БА із ожирінням, формуванні клінічного перебігу, що дозволило встановити зростання в 1,95 раза ризику виникнення пізньої БА, асоційованої із ожирінням, у рамках домінантної моделі та в 1,66 раза її тяжкого перебігу в адитивній моделі успадкування, відсутність зв'язку із ризиком розвитку ранньої БА із ожирінням і тяжкістю її перебігу.

Уперше доведено протективну роль ER22/23EK поліморфізму гена ГР щодо ризику розвитку ранньої БА в наддомінантній моделі та пізньої – в адитивній моделі успадкування; нижчий рівень контролю у хворих на БА із ожирінням із раннім та пізнім дебютом носіїв мінорного алеля А (GA + AA) порівняно із гомозиготами за основним алелем.

Пріоритетними є отримані результати щодо Tth111I поліморфізму гена ГР: зростання в 2,69 разу ризику виникнення БА та у 3,63 раза її тяжкого перебігу в рецесивній моделі успадкування; у 3,96 разу – пізньої БА із ожирінням і в 5,05 раза – тяжкого її перебігу в рецесивній моделі успадкування за відсутності зв'язку із ранньою БА із ожирінням і тяжкістю її перебігу. Контроль пізньої БА із ожирінням був нижчим у носіїв ТТ генотипу порівняно із носіями СТ та СС генотипів, за ранньої БА такої залежності не виявлено. Tth111I поліморфізм гена ГР чітко асоціюється із виникненням пізньої БА із тяжким та неконтрольованим перебігом на противагу ранній БА.

Уперше встановлено, що клінічні відмінності коморбідності БА-ожиріння залежно від віку дебюту супроводжуються гетерогенністю не лише генетичних чинників, а також – механізмів ремоделювання ДШ, що зумовлено вірогідно вищими показниками ММП-1, -9 та ТІМП-1 у хворих на пізню БА порівняно із ранньою та вищим вмістом TGF-β_1 у хворих із раннім дебютом.

Уперше встановлено, що вміст вітаміну D у сироватці крові нижчий у хворих на ранню БА із ожирінням порівняно із пізньою та зменшувався в міру збільшення маси тіла, тривалості захворювання, тяжкості перебігу та зниження рівня контролю.

Поглиблено наукові уявлення про вплив комплексної терапії з додаванням вітаміну D у хворих на ранню БА із ожирінням тим, що вона сприяла нормалізації вмісту TGF-β_1, що супроводжувалось вірогідно вищим рівнем контролю та показників ФЗД порівняно із застосуванням лише базисної терапії, та її поєднання з аторвастатином і доводить доцільність його додавання до лікування таких пацієнтів.

Отримані оригінальні дані про те, що доповнення базисної терапії аторвастатином мало позитивний ефект у хворих на БА із ожирінням і різним віком дебюту, проте більш виражений вплив був при пізньому, про що свідчать вагоміше зниження вмісту ММП-1, ММП-9, ТІМП-1, вищий рівень контролю та показників ФЗД порівняно із ранньою. Це дозволило виділити підгрупу статинчутливих пацієнтів – хворих на пізню БА із ожирінням, для яких найбільш корисними можуть бути ці препарати.

Уперше проведено клініко-патогенетичне обґрунтування значущості персоніфікації терапії хворих на БА із ожирінням залежно від віку дебюту на підставі вивчення впливу базисної терапії та її поєднання з вітаміном D або аторвастатином на вміст маркерів ремоделювання ДШ, ФЗД і контроль захворювання. Доведено необхідність застосування вітаміну D як доповнення до базисної терапії хворих на ранню БА із ожирінням, аторвастатину – до лікування хворих на пізню БА із ожирінням.

Практичне значення

БА, коморбідна з ожирінням, є самостійним фенотипом захворювання, характеризується гетерогенністю клінічних, функціональних та лабораторних проявів. Сформульована концепція клінічного поліморфізму асоціації БА-ожиріння та виділено фенотипи залежно від віку її дебюту, що дозволило прогнозувати виникнення, тяжкість перебігу та своєчасно індивідуалізувати терапію. Визначено анамнестичні, клінічні, функціональні, лабораторні, генетичні особливості (фактори ризику), що формують фенотипи БА, коморбідної із ожирінням. Спільні риси фенотипів ранньої та пізньої БА доповнено тим, що відсутні відмінності за частотою метеочутливості та

стресових чинників як причин загострення БА; задишки, втомлюваності та порушень сну; тяжкістю перебігу, рівнем контролю, показниками ФЗД, частотою пневмоній в анамнезі.

Клінічний поліморфізм цих фенотипів полягає у тому, що рання БА із ожирінням характеризується вищою частотою денних симптомів; загострень, зумовлених цвітінням рослин; застосування системних ГК, а пізня – частішим впливом професійних чинників, холодної пори року, ГРВІ, ФН та поєднання названих тригерів як причин загострення; вищою частотою кашлю, зокрема – з виділенням мокротиння; нижчою зворотністю бронхіальної обструкції та ЯЖ.

Уперше для практичного застосування пропонується можливість прогнозування виникнення БА залежно від віку дебюту на основі оцінки поліморфних варіантів Arg16Gly і Gln27Glu гена β_2-АР та ER22/23EK, Tth111I гена ГР. Доведено, що генетичним маркером, який підвищує в 2,75 раза ризик ранньої БА із ожирінням, є Arg16Gly поліморфізм гена β_2-АР у рецесивній моделі; пізньої БА із ожирінням та її тяжкого перебігу – Tth111I поліморфізм гена ГР у рецесивній моделі, Gln27Glu поліморфізм гена β_2-АР у домінантній моделі, а тяжкого перебігу – в адитивній моделі успадкування.

Доведено протективну роль щодо Arg16Gly поліморфізму гена β_2-АР щодо ризику розвитку пізньої БА, асоційованої із ожирінням, у рецесивній моделі успадкування; ER22/23EK поліморфізму гена ГР у наддомінантній моделі щодо ризику виникнення ранньої БА із ожирінням та її тяжкого перебігу, а в адитивній моделі – щодо ризику розвитку пізньої із ожирінням. Це доводить доцільність використання цих генетичних маркерів для прогнозування виникнення БА із ожирінням залежно від віку дебюту та розробки комплексу профілактичних заходів для попередження впливу тригерних факторів на реалізацію фенотипу БА-ожиріння.

Лабораторні ознаки фенотипу БА-ожиріння із раннім дебютом визначені вищим вмістом TGF-β_1 порівняно із таким у хворих на пізню, а пізньої БА із

ожирінням – вірогідно вищим вмістом ММП-1, ММП-9 та ТІМП-1 порівняно із таким у хворих на ранню БА із ожирінням.

Обґрунтована доцільність додаткового внесення до програми обстеження хворих на БА із ожирінням оцінювання рівнів показників ММП-1, ММП-9, ТІМП-1 та TGF-β_1 для своєчасного персоніфікованого призначення лікувальних агентів, які здатні знижувати їх вміст і, таким чином, можуть доповнити обмежений вплив базисної терапії на гальмування ремоделювання ДШ.

Доведена доцільність визначення вітаміну D у хворих на БА із ожирінням незалежно від віку її дебюту та його внесення до програми лікування хворих на ранню БА із ожирінням, що обґрунтовано не лише його недостатністю/дефіцитом, а й здатністю нормалізувати вміст TGF-β_1, сприяти вагомішому підвищенню рівня контролю та показників ФЗД порівняно із базисною терапією та її поєднанням із аторвастатином.

Вища клініко-лабораторна ефективність доповнення базисної терапії аторвастатином у хворих на пізню БА із ожирінням підтверджена більш вагомим зниженням вмісту ММП-1, ММП-9, ТІМП-1 та вищим рівнем контролю та ФЗД порівняно із ранньою.

Уперше зроблено клініко-патогенетичне обґрунтування значущості персоніфікації терапії хворих на БА із ожирінням залежно від віку дебюту на підставі вивчення впливу базисної терапії та її поєднання з вітаміном D і аторвастатином на вміст маркерів ремоделювання, ФЗД і контроль захворювання.

Впровадження результатів. Результати дисертаційного дослідження впроваджені в роботу відділення сімейної медицини КНП «Міська поліклініка № 3» Чернівецької міської ради, підрозділу пульмонології ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня», центру терапії ВП «Лікарня Святого Пантелеймона» КНП «1 територіального медичного об’єднання м. Львова», терапевтичне відділення КНП «Міська лікарня № 1» Запорізької міської ради; пульмонологічного відділення КНП «Тернопільська обласна клінічна лікарня»

Тернопільської обласної ради; терапевтичного відділення КНП «Клінічна лікарня № 5» Сумської міської ради; пульмонологічного відділення КНП Сумської обласної ради «Сумська обласна клінічна лікарня»; паліативного відділення з терапевтичними ліжками та пульмонологічного відділення КНП «Центральна міська клінічна лікарня» Сумської міської ради; загальнотерапевтичного відділення КНП «Клінічна лікарня Святого Пантелеймона» Сумської міської ради; у науково-педагогічний процес студентів, лікарів-інтернів і лікарів-слухачів на кафедрі сімейної медицини та кафедрі внутрішньої медицини Буковинського державного медичного університету, кафедрі внутрішніх хвороб № 3 Запорізького державного медикофармацевтичного університету; кафедрі терапії № 1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології ФДПО Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького; кафедрі внутрішньої медицини № 2 Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського; кафедрі пропедевтики внутрішньої медицини № 2 Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця; кафедрі внутрішньої медицини № 1 Дніпровського державного медичного університету; кафедрі внутрішньої медицини з центром респіраторної медицини Сумського державного університету. Отримано два свідоцтва України про реєстрацію авторського права на твір № 126230 та № 126229. 2024 Трав 7.

Особистий внесок здобувача. Дисертант самостійно визначила напрямок дослідження, провела пошук і аналіз даних наукової літератури з проблеми, що вивчалася, визначила мету і завдання дослідження. Автор розробила дизайн дослідження, спланувала його етапи, розробила карту обстеження пацієнтів, провела відбір тематичних хворих і розподіл їх на групи, оформила первинну медичну документацію, сформувала електронну базу даних, самостійно інтерпретувала результати лабораторних та інструментальних методів дослідження, оцінила динаміку показників в процесі проведеного лікування. Особисто автором проведено клінічне та

інструментальне (спірометрія та бронхомоторний тест) обстеження хворих, опитування, призначення лікування. Автор самостійно провела статистичну обробку матеріалу, аналіз та узагальнення результатів дослідження; написала всі розділи дисертаційної роботи та підготувала до друку наукові публікації. У наукових розробках, які відображені у сумісних зі співавторами публікаціях, участь пошуковця є провідною. Матеріали кандидатської дисертації під час написання докторської дисертації не використовувалися. Результати клінічних досліджень викладені в публікаціях, основні положення дисертації представлені на наукових конференціях різних рівнів. Здобувач особисто забезпечила впровадження результатів дослідження в практичну роботу закладів охорони здоров'я і науково-педагогічний процес.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи доповідались та обговорювались на науково-практичних конференціях: European Respiratory Society International Congress (September 03–07, 2016, London, United Kingdom); 42-гі наукові читання імені О. О. Богомольця (24 травня 2021 р., Київ, Україна), «Щорічні терапевтичні читання. Неінфекційні захворювання: профілактика та зміцнення здоров'я в Україні» (22 квітня 2021 р., Харків, Україна), XVI Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених «Актуальні питання клінічної медицини» (24–25 листопада 2022 р., Запоріжжя, Україна), European Academy of Allergy and Clinical Immunology Hybrid Congress 2022 (July 1–3, 2022, Prague, Czech Republic), European Respiratory Society International Congress 2022 (September 4–06, 2022, Barcelona, Spain), European Respiratory Society International Congress 2023 (September 9–13, 2023, Milan, Italy), X Міжнародній науково-практичній конференції «Global achievements and current trends in the development of science» (11–13 березня 2024 р., Софія, Болгарія), X Міжнародній науково-практичній конференції «Problems and prospects of modern science and education» (12–15 березня 2024 р., Стокгольм, Швеція), XI Міжнародній науково-практичній конференції «Quality management in education and industry: experience, problems and prospects» (18–20 березня

2024 р., Флоренція, Італія), конференції «Biomedical perspectives IV» (24–25 квітня 2024 р., Суми, Україна), Міжнародній науково-практичній конференції «Solving Scientific Problems Using Innovative Concepts» (13–15 березня 2024 р., Копенгаген, Данія).

Публікації. Матеріали дисертації опубліковано у 44 наукових працях, із них – 12 статей у фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 10 статей – у виданнях, які входять до наукометричних баз Scopus і Web of Science; 1 – в міжнародному виданні, 19 тез – у матеріалах науково-практичних конференцій, конгресів, 2 свідоцтва України про реєстрацію авторського права на твір, які повністю відповідають змісту проведених досліджень.

Структура і обсяг дисертації. Дисертація викладена на 522 сторінках друкованого тексту і складається із анотації, вступу, переліку умовних скорочень, огляду літератури, розділу «Матеріали і методи дослідження», 6 розділів власних досліджень, обговорення отриманих результатів, висновків і практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який нараховує 550 найменування (37 – вітчизняних, 513 – іноземних). Робота ілюстрована 131 таблицею, 50 рисунками.

РОЗДІЛ 1. СУЧАСНА УЯВА ПРО ГЕТЕРОГЕННІСТЬ КЛІНІЧНИХ, МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНИХ, ЛАБОРАТОРНИХ ПОКАЗНИКІВ У ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ ІЗ ОЖИРІННЯМ ЗАЛЕЖНО ВІД ВІКУ ДЕБЮТУ ТА МОЖЛИВОСТІ УДОСКОНАЛЕННЯ ТЕРАПЕВТИЧНОЇ СТРАТЕГІЇ

1.1. Бронхіальна астма та ожиріння: актуальність, клінічна гетерогенність залежно від віку дебюту

Актуальною проблемою сучасної медицини є оптимізація підходів до лікування хворих на поєднану патологію, оскільки наявність декількох захворювань одночасно впливає на кожне із них, обтяжуючи перебіг і знижуючи терапевтичні можливості. Результати чисельних досліджень показали, що збільшення захворюваності на БА відбувається одночасно із прогресуючим ростом частоти ожиріння, як у дорослому, так і в дитячому віці [61, 105, 130, 134, 327]. Згідно останніх глобальних оцінок ВООЗ, надмірну вагу та ожиріння мають майже 60 % дорослих та кожна третя дитина (29 % хлопчиків і 27 % дівчаток) [294, 355, 518, 294], а БА – 350 млн [54, 55, 106, 134, 526]. Ожиріння і БА пов'язані між собою, як дорослі, так і діти, що страждають на ожиріння, мають вищий ризик розвитку БА. Мета-аналіз, що включав більше 300 000 осіб, показав 50 %-ве збільшення ризику розвитку БА за наявності ожиріння [134]. З іншого боку, 50 % хворих на БА страждають на ожиріння [145]. При поєднанні БА та ожиріння частіше зустрічається тяжкий перебіг, низький контроль, резистентність до базисного лікування, госпіталізації із-за загострень, низька ЯЖ [33, 37, 141, 144, 171, 251, 304, 319].

Відомі деякі патогенетичні ланки, які пояснюють негативний вплив вісцерального ожиріння на перебіг БА: зміна механіки дихання, дисбаланс про- і протизапальних цитокінів за рахунок зростання прозапальних, імунологічні та гормональні зрушення, генетичні чинники [64, 87, 142, 186]. У ряді досліджень встановлено, що запалення при ожирінні та БА не є еозинофільним/Th2 типу, що пояснює низьку відповідь на стандартну терапію. Кілька досліджень показали, що підвищення ІМТ обернено пропорційно

пов'язано з кількістю еозинофілів мокротиння та оксидом азоту у конденсаті повітря, що видихається (FeNO), як маркером еозинофільного запалення. Проте є дослідження, які не знайшли жодного значущого зв'язку між ІМТ і еозинофілами мокротиння [70, 134, 142, 500]. Як відомо, ожиріння пов'язане з тяжким перебігом і важко контрольованою БА з переважанням нейтрофільного запалення, що асоційовано з нижчою ГРБ і слабкою відповіддю на базисну терапію. Крім того, встановлено зменшення нейтрофілів ДШ на тлі зниження ваги [437, 526]. Традиційно вважалося, що пацієнти з коморбідністю БА та ожиріння мають специфічний фенотип захворювання із нейтрофільним типом запалення, тяжчим перебігом, частішими загостреннями, гіршим контролем симптомів порівняно із хворими із НМТ, але ситуація є складнішою, оскільки були ідентифіковані різні фенотипи захворювання [120, 319, 390]. Встановлено, що фенотипи БА гетерогенні серед хворих із ожирінням, особливо щодо віку дебюту, характеру запалення, ступеня контролю та відповіді на лікування іГК [120, 154, 397, 412, 437]. Це дозволило виділити два фенотипи БА, асоційованої із ожирінням: ранньої атопічної та пізньої без атопії [134, 154, 341, 500].

Фенотип БА із ожирінням з пізнім початком виникає переважно у жінок (81 %), після 12-річного віку, без атопічних проявів та низьким профілем Th2-запального процесу, переважною нейтрофільною інфільтрацією, низьким вмістом імуноглобуліну Е (IgE), FeNO у видихуваному повітрі та кількістю еозинофілів у мокротинні, який не піддається базисному лікуванню. Встановлено мінімальну обструкцію ДШ, але більший рівень спірометрично визначеної фіксованої обструкції повітряного потоку, менш виражену ГРБ і симптоми, ніж при ранньому початку БА. Еозинофільне запалення є незначним або відсутнім [58, 134, 251, 341, 390, 437, 466, 526]. БА з пізнім початком більше пов’язана з факторами ризику навколишнього середовища, що дозволяє залучити профілактичні заходи [168, 466].

Фенотип ранньої БА із ожирінням виникає до 12-ти років, однаково часто у чоловіків і жінок, є атопічною, із підвищеним вмістом IgE, більшою мірою пов'язана з генетичними факторами, більшою кількістю симптомів зниженою ФЗД, переважанням еозинофільної інфільтрації, високим рівнем FeNO [134, 192, 466]. Крім того, пацієнти із раннім дебютом БА потребували мали більшу потребу у візитах до відділень невідкладної допомоги, в пероральних ГК, госпіталізаціях із-за загострень, механічній вентиляції, вищу захворюваність на пневмонію [154, 192, 251, 341, 343, 390, 437]. Дані пацієнти частіше мали безперервні денні та нічні симптоми, нижчу ЯЖ, важчий перебіг, більш виражені обструктивні зміни порівняно із хворими на БА з раннім початком та НМТ [192, 460]. Результат аналізу фенотипічних ознак БА із ожирінням залежно від віку дебюту наведено в табл. 1.1.

Таблиця 1.1

Фенотипічні ознаки БА, асоційованої із ожирінням, залежно від віку дебюту (Holguin, 2011)

Ранній початок	Пізній початок
Початок < 12 років	Початок > 12 років
Чоловіки = жінки	Жінки > чоловіки
Атопічна	Неатопічна
Важке зниження функції легень ($ОФВ_1$, ЖЄЛ)	Мінімальна обструкція дихальних шляхів ($ОФВ_1$, ЖЄЛ)
Виражена ГРБ	Невиражена ГРБ
Більш виражені симптоми	Менш виражені симптоми
Еозинофільна інфільтрація	Нейтрофільна інфільтрація
Високі Th2 біомаркери	Низькі Th2 біомаркери

Загальногеномні дослідження отримали переконливі докази наявності спільних генетичних компонентів для ожиріння та БА [170, 183, 548], крім

того, загальна геномна інверсія захищала як від БА, так і від ожиріння [61, 97, 167]. БА у дорослих з раннім початком, швидше за все, більшою мірою потенційно пов’язана з генетичними факторами, а БА з пізнім початком – з факторами ризику навколишнього середовища [136, 467].

Таким чином, хворі на БА-ожиріння представляють собою неоднорідну групу, а особливості фенотипів залежать від віку дебюту захворювання. Зважаючи на те, що ожиріння є не лише чинником, що сприяє виникненню БА, а і чинником, що обтяжує перебіг, знижує ФЗД, ефективність базисного лікування, виникає необхідність вивчення патогенетичних механізмів даної асоціації залежно від віку дебюту захворювання. Урахування клінічних, інструментальних, лабораторних і генетичних характеристик даних фенотипів БА-ожиріння є важливим для розробки біомаркерів для ідентифікації їх ендотипів та вибору методів диференційованого лікування з метою підвищення контролю.

1.2. Роль поліморфізмів генів β_2-адренергічних та глюкокортикоїдних рецепторів у виникненні бронхіальної астми, асоційованої з ожирінням, тяжкості її перебігу, ефективності лікування

1.2.1. Arg16Gly та Gln27Glu поліморфізми гена β_2-адренергічних рецепторів

БА та ожиріння є хронічними, багатофакторними за патогенезом захворюваннями, провідну роль у виникненні яких надають генетичній схильності. Дослідження молекулярно-генетичних основ БА дозволили виділити кілька груп генів-кандидатів, що сприяють виникненню БА [83, 94, 108, 127, 398, 442]. Поряд із цим, встановлено, що генетична складова в ділянці хромосом 2p, 5q, 6p, 11q13, 12q5,8,9 і 12q13.2 частково співпадає у хворих на БА та ожиріння, що дозволило передбачити спільну генетичну схильність даних захворювань [183, 281, 426].

Одним із найбільш вивчених щодо патогенезу БА та відповіді на бронходилатаційну терапію є ген, який кодує β_2-АР, що локалізований на довгому плечі 5-ї хромосоми (5q31-q32) [295, 339, 354, 442]. У гені β_2-АР виявлено понад 200 поліморфних варіантів, серед яких найбільш вивчені 3 несинонімічні нуклеотидні заміни: аргініну на гліцин у 16-му положенні – Arg16Gly (rs1042713, + 46A>G), глутаміну на глутамінову кислоту у 27-му положенні – Gln27Glu (rs1042714, + 79C>G) і треоніну на ізолейцин у 164-му положенні – Thr164Ile (rs1800888) [188, 345, 531], що відіграють важливу роль у функціонуванні рецептора [49, 395]. У клінічних дослідженнях показано, що ці алельні варіанти діють як модифікатори захворювання у пацієнтів із БА та ожирінням [183, 191, 281, 395, 425]. Зважаючи на високу поліморфність даного гена, поширеність алелів статистично значимо відрізняється серед різних етнічних груп. Так, алель 27Glu зустрічався в європеоїдів з частотою 64,2 %, у населення Північної Америки – 62 %, Африки – 50 %, Китаю – 45,3 %, Японії – 55,8 %. Алель Arg16 зустрічався у 39 – 42 % європеоїдного населення і у 49 % афроамериканців [104, 180, 188, 288, 317, 442, 533].

В окремих популяціях не виявлено також відмінностей у розподілі алелів і генотипів за Arg16Gly і Gln27Glu поліморфізмами гена β_2-АР між пацієнтами із БА та здоровими людьми [44]. Серед оманської когорти найчастішими варіантами були Gly16 і Glu 27 (63 % і 75 %). Розподіл Arg16Arg, Arg16Gly та Gy16Gly генотипів за Gly16Arg поліморфізмом гена β_2-АР становив 15,5, 48,3 і 36,2 % у хворих на БА і 5,3, 47,4 і 47,4 % у здорових суб'єктів ($P < 0,01$), а Gln27Gln, Gln27Glu та Glu27Glu генотипів за Gln27Glu поліморфізмом: 51,7, 41,4і 6,9 % у хворих і 44,7, 39,5 і 15,8 %, відповідно, у здорових суб'єктів ($p < 0,01$) [339]. У дослідженні Zakirova (2022) Glu27Glu генотип був частіше у хворих на БА (12,4 %) порівняно із контролем (4,2 %) та може бути маркером схильності до БА [533]. Дослідження у китайській популяції не показало ніяких істотних відмінностей в частоті генотипів й алелів для Arg19Cys, Arg16Gly і Gln27Glu поліморфізмів між хворими на БА та здоровими особами [149].

Мета-аналіз Matheson M.C. (2006) показав, що Arg16 гомозиготи мали підвищений ризик розвитку БА (ВШ 2,44; 95 % ДІ (1,12 – 5,31) і симптомів візингу (ВШ 1,84; 95 % ДІ (1,02 – 3,35). Гомозиготи Gln27 мали підвищений ризик розвитку БА (ВШ 2,08; 95 % ДІ (1,05 – 4,13) і ГРБ (ВШ 1,92; 95 % ДІ (1,07 – 3,46) [317]. Проте у дітей казахської популяції носії Glu/Glu гомозигот мали підвищений ризик БА [246].

Мета-аналіз Zhao S. (2019) показав для Gly16Arg поліморфізму гена β_2-АР відсутність асоціації з ризиком БА у загальній популяції, зростання ризику в арабського (ВШ 1,88; 95 % ДІ 1,17 – 3,02) та латиноамериканського населення (ВШ 1,68; 95 % ДІ 1,10 – 2,55). Для Gln27Glu поліморфізму знайдено значну асоціацію з виникненням БА у дітей (ВШ 0,59; 95 % ДІ 0,39 – 0,88) в рецесивній моделі, але не у дорослих [546]. Відсутність зв'язку між Gly16Arg та Gln27Glu поліморфізмами гена β_2-АР та виникненням БА в дорослих осіб азійського, південно-американського та європейського походження показав і мета-аналіз Guo X. (2016) [180]. У мета-аналізі 37 досліджень за участю 6648 пацієнтів із БА та 15943 осіб контрольної групи

виявлені асоціації з БА в алельній (ВШ 1,06; 95% ДІ 1,01 – 1,12) та рецесивній (ВШ 1,11; 95% ДІ 1,02 – 1,21) генетичних моделях для Arg16Gly поліморфізму гена β_2-АР. Для Gln27Glu оліморфізму гена β_2-АР встановлено зв'язок із БА у дорослих в рецесивній генетичній моделі [521].

У жителів Південної Індії та мексиканських метисів Arg16Gly і Gln27Glu поліморфізми гена β_2-АР не підвищували ризик БА, але гаплотип GG-CG був пов'язаний з трикратним його зростанням (p = 0,02) [313,438]. У японських сім'ях, ідентифікованих через хворих на атопічну БА дітей, не знайдено зв'язку між будь-якими алелями Arg16Gly та Gln27Glu поліморфізмів гена β_2-АР і БА (p > 0,1) [328]. Подальші дослідження теж показують, що Arg16Gly та Gln27Glu поліморфізми гена β_2-АР не пов'язані з високим ризиком розвитку БА в загальній популяції, проте аналіз етнічної стратифікації показав, що Arg16Gly поліморфізм гена β_2-АР був пов'язаний із збільшенням ризику БА серед населення Південної Америки, а Gln27Glu поліморфізм показав значний захисний ефект у населення Північної Америки. Крім того, віковий стратифікований аналіз показав захисну дію Gln27Glu поліморфізму в рецесивній моделі у дітей і захисний ефект у домінантній у дорослих [288]. Крім того, ще одне дослідження продемонструвало, що Gln27Glu (rs1042714) поліморфізм гена β_2-АР має захисну асоціацію з БА в загальній популяції та дітей [546]. Це підтверджує те, що дані поліморфізми гена β_2-АР істотно не сприяють виникненню БА, але, цілком можливо, що вони здатні впливати на активність захворювання, а також – на реакцію на лікування у хворих на БА. Результати асоціативних досліджень Arg16Gly і Gln27Glu поліморфізмів носять суперечливий характер, оскільки низкою досліджень доведена значимість даних поліморфних локусів в патогенезі БА, БГР, порушенні ФЗД, у контролі захворювання та формуванні відповіді пацієнтів на терапію β_2-агоністами, а інші заперечують [151, 191, 395]. Хоча низка досліджень доводить асоціацію Arg16Gly і Glu27Gly поліморфізмів із такими фенотипами захворювання, як тяжка та нічна БА [104, 295, 328, 486]. Доведено, що, ні алель Gly16, ні алель Glu27 не сприяють схильності до

виникнення ГРБ та БА, проте встановлено сильний зв’язок алеля Gly16 із нічною (ВШ 2,20; 95 % ДІ (1,56 – 3,11) і з тяжкою БА (ВШ 1,42; 95 % ДІ (1,04 – 1,94). Gly16 гомозиготи мали вищий ризик нічної (ВШ 5,15; 95 % ДІ (2,44 – 10,84) і тяжкої БА (ВШ 2,84; 95 % ДІ (1,62 – 4,96) порівняно з Arg16 гомозиготами [104].

У дослідженні Fukui Y. (2006) зв’язку Arg16Gly та Gln27Glu поліморфізмів із клінічними проявами БА, показниками сироваткового IgE не знайдено, але хворі на БА (підлітки та дорослі) з алелем 16Gly мали підвищену чутливість ДШ до метахоліну, а гомозиготи за алелем Arg16 – нижчі показники $ОФВ_1$ (p = 0,003) і ФЖЄЛ (p = 0,02) [150], що підтверджує вплив Arg16Gly поліморфізму на зниження ФЗД. Відсутність асоціації Arg16Gly поліморфного варіанту із частотою важких загострень, показниками $ОФВ_1$, МШВ, обсягом лікування і кількістю нічних симптомів доведено у європеоїдів із США [72].

У бразильців Arg16Gly і Gln27Glu поліморфізми гена β_2-АР пов'язані з наявністю БА та тяжкістю її перебігу [112]**.** Поряд із цим, відсутність такого зв'язку показано у дослідженні Toraih E.A. (2019), а Gly16/Glu27 гаплотип мав протективний ефект [480].

Дослідження Arg16Gly поліморфізм гена β_2-АР в китайській популяції 321324(6143 пацієнтів із БА та 5919 здорових осіб) не виявило значного зв'язку із виникненням БА, але у південних китайців в гомозиготній моделі виявлено гранично значущий ефект (ВШ 0,82; 95% ДІ (0,68 – 1,00); p = 0,046) [527]. Мета-аналіз 17 досліджень типу «випадок-контроль» також не виявив істотного зв’язку БА з Arg16Gly і Glu27Gln поліморфізмами гена β_2-АР. Крім того, ні алель Gly16, ні алель Glu27 не сприяли виникненню БА [252]. Наступний мета-аналіз (11 157 хворих на БА і 12 281 осіб контрольної групи) показав, що C79G варіант генотипу асоціював із зниженням ризику БА, особливо у дітей. Аналіз етнічної стратифікації показав зниження ризику БА в азіатів для C79G поліморфізму (GG порівняно із CC: ВШ 0,80; p = 0,027; GG порівняно із CC + CG: ВШ 0,81; p = 0,02), а також зростання в європейців для

A46G поліморфізму (G проти A: ВШ 1,15; p = 0,043) [532]. Таким чином, C79G поліморфізм гена β_2-АР може бути захисним фактором для БА, тоді як A46G поліморфізм може бути фактором ризику для БА серед європеоїдного населення.

Виявлено незначні відмінності в частоті алелів і генотипів за Arg16Gly поліморфізмом гена β_2-АР та збільшення частоти алеля Gln та Gln/Gln генотипів за Gln27Glu поліморфізмом гена β_2-АР у хворих на БА порівняно з контрольною групою. Arg16Arg-Gln27Gln гаплотипи були частіше у хворих на БА порівняно з контрольною групою; Gln/Gln генотип і 16Arg/Arg27Gln/Gln гаплотип – при важкому, 16Arg/Gly-27Glu/Glu гаплотип – при 32403240легкому та 16Gly/Gly-27Glu/Gln гаплотипу – при середньої тяжкості перебігу [531]. Відмінності у розподілі гаплотипів Arg16Gly та Gln27Glu поліморфізмів гена β_2-АР залежно від тяжкості перебігу БА виявлено і в дослідженні в популяції казахів. Аналіз частоти гаплотипів показав статистично значущі відмінності між пацієнтами з БА та контролем для гаплотипів Arg16Gly/Gln27Gln та Arg16Gly/Gln27Glu (ВШ 2,12; 95% ДІ (0,87 – 5,16) та ВШ 2,25; 95 % ДІ (0,89 – 5,67), відповідно). Поряд із цим, виявлено вищу частоту алеля Arg16 і Arg16Arg генотипу за Arg16Gly поліморфізмом гена β_2-АР у пацієнтів з неконтрольованою БА порівняно з контрольованою (p=0,02) [44**]**, що підтверджує можливу участь Arg16Gly поліморфізму гена β_2-АР у розвитку неконтрольованої БА. У дослідженні Karimdzhanov I. (2021) в узбецькій популяції визначено предикторну роль Gly/Gly генотипу за Arg16Gly поліморфізмом гена β_2-АР, який є генетичним маркером схильності до бронхіальної обструкції та БА у дітей, а також – розвитку важких форм бронхіальної обструкції та БА, вищої частоти рецидивів [246]. Проте в іншому дослідженні вищі показники госпіталізації виявлено у носіїв Arg16Arg генотипу за Arg16Gly поліморфізмом гена β_2-АР порівняно з носіями AG та GG генотипів (p=0,03) [345]. Аналіз зв'язку між Arg16Gly і Gln27Glu поліморфізмами гена β_2-АР та тяжкістю БА показав, що гетерозиготні варіанти обох поліморфізмів були виявлені в більшості випадків

тяжкої БА, а гомозиготи дикі та мутантні мали протективну роль та пов’язані з легким перебігом захворювання [339]. Дослідження в сербській популяції стверджує асоціацію Arg16Arg генотипу із легким перебігом БА [225].

Асоціація алеля 27Gln з БА виявлена в тайванській популяції, з підвищеним вмістом IgE – в сім'ях хворих на БА у британській вибірці, а поліморфних варіантів гена β_2-АР – з дитячою БА [99, 181]. Тим часом є дослідження, в яких виявлена асоціація поліморфних варіантів гена β_2-АР зі зниженим ризиком розвитку БА. Так, у вибірці дітей із Шотландії було виявлено, що носії алеля 27Glu мають знижений ризик розвитку дитячої форми БА, а у тайській популяції – знижений ризик БА, вищі показники $ОФВ_1$ і меншу кількість госпіталізацій [291]. Асоціацію Glu27Glu генотипу зі зниженим ризиком розвитку БА у дітей і Gln27Glu генотипу – у дорослих доведено і в дослідженні Thakkinstian A. (2005) [473].

На відміну від попередніх висновків, дослідження, проведене у дітей хворих на БА в Колумбії, не виявило будь-яких відмінностей за тяжкістю захворювання, спірометричними параметрами, демографічними і клінічними змінними, вихідними показниками ФЗД, кількістю загострень і випадками госпіталізацій, толерантністю до ФН, ЯЖ протягом 6 місяців спостереження залежно від Arg16Gly і Gln27Glu генотипічних варіантів [407].

Аналіз зв'язку між алелем Arg16 і загостреннями БА у 4226 дітей білого північноєвропейського і латиноамериканського походження показав, що ВШ для загострення збільшувалось в 1,52 (95 % ДІ (1,17 – 1,99), p = 0,0021) для кожної копії алеля Arg16 серед дітей, які отримували іГК + БАТД, але не у тих, які отримували лише іГК або АЛП + іГК або іГК + БАТД + АЛП. Використання БАТД, як доповнення до базисного лікування, пов'язане з підвищеним ризиком розвитку загострення БА у дітей з одним чи двома Arg16 алелями [486].

У дослідженні Torjussen T.M. і ін. (2013) Arg16Gly поліморфізм гена β_2-АР був асоційований із ФЗД у дітей, а в дослідженні Shah N.J. Gly алель – з тенденцією до зниження $ОФВ_1$, ФЖЄЛ і ПШВ [438]. У хворих на БА в Сербії

різних вікових груп (< 50 років, n = 105 і > 50 років, n = 57) встановлено, що гетерозиготи Arg16Gly молодшого віку мали вищі значення $ОФВ_1$ і АСТ, ніж Gly16Gly (p = 0,05 і p = 0,045) і Arg16Arg (p = 0,042 і p = 0,024) гомозиготи обох вікових градацій. Крім того, молодші хворі на БА з Glu27Glu генотипом показали тенденцію до вищого значення $ОФВ_1$, ніж із Gln27Gln (p = 0,068). Arg16Gly і Gln27Glu поліморфізми не були пов'язані із ступенем тяжкості у літніх хворих на БА [392].

Генетичні дослідження з вивчення коморбідності БА та ожиріння показали, що вони мають спільні генетичні фактори, які пов'язані з плейотропними ефектами генів β_2-АР, рецепторів ГК та вітаміну D, лептину, ФНП-α тощо. Фактично, специфічні регіони геному людини були визначені як такі, що пов'язані і з БА, і з ожирінням. Зокрема, поліморфізми гена β_2-АР, були в окремих дослідженнях асоційовані з наявністю БА і ожиріння [112, 183, 332]. Тому поліморфні варіанти гена β_2-АР заслуговують на вивчення в контексті фенотипу БА-ожиріння, оскільки той же дефект, що приводить до погіршення реакції на лікування бронхорозширювальними препаратами, може нести відповідальність за неадекватний ліполіз і порушення процесів енергозбереження. Ген β_2-АР, як ліполітичного рецептора в жирових клітинах людини, пов'язаний з мобілізацією ліпідів, а генетична дисперсія в ньому має важливе значення для функції катехоламінів, принаймні, щодо активності ліполізу адипоцитів. Гени, що беруть участь в регуляції функції катехоламінів, можуть мати особливе значення для розвитку ожиріння, так як катехоламіни через β_2- і β_3-АР регулюють накопичення жиру в організмі та відіграють центральну роль в регулюванні витрат енергії, стимулюють мобілізацію ліпідів через ліполіз у жирових клітинах. Встановлено, що Arg16Gly та Gln27Glu поліморфізми гена β_2-АР значною мірою пов'язані з ожирінням і ліполітичною функцією β_2-АР в адипоцитах [108, 111, 273, 350].

Дослідження спільного генетичного походження БА та ожиріння показало, що значна частина фенотипічної варіації БА та ожиріння була результатом генетичних ефектів. На думку автора, близько 8 % генетичного

компонента ожиріння є спільним із таким БА, що свідчить про генетичну плейотропію [183].

Arg16Gly і Glu27Gln поліморфні варіанти гена β_2-АР потенційно пов'язані з ожирінням і БА, проте оцінка зв'язку даних поліморфізмів із ожирінняmas і БА in vivo показала суперечливі результати, які залежали від досліджуваної популяції [40,110,183,405]. Основний механізм впливу, ймовірно, залежить від зміни функції легенів і метаболічного ефекту, пов'язаного з β_2-АР, а також може бути асоційований з імунологічними функціями, пов'язаними з експресією β_2-АР на лейкоцитах.

Мета-аналіз, проведений Jalba M.S. (2008), щодо участі Gln27Glu або Arg16Gly поліморфізмів гена β_2-АР гена у виникненні ожиріння показав, що rs1042714 може бути суттєвим фактором ризику ожиріння у азіатів, жителів островів Тихого океану і американських індіанців, але не у європейців. Ризик ожиріння у відношенні обох поліморфізмів у загальному був статистично незначущим. Крім того, встановлено, що ожиріння, взагалі, не асоційоване із rs1042713 [214].

Проведений наступний мета-аналіз показав, що Gln27Glu поліморфізм гена β_2-АР був пов'язаний зі збільшенням ризику розвитку ожиріння у гетерозигот Gln/Glu (ВШ 1,16; 95 % ДІ (1,04 – 1,30), p = 0,009) і у носіїв (Gln/Glu + G lu/Glu) проти Gln/Gln (ВШ 1,2; 95 % ДІ (1,00 – 1,44), p = 0,04). Не виявлено значущого зв’язку між Arg16Gly поліморфізмом гена і ризиком розвитку ожиріння у всіх генетичних моделях, а також – асоціації з ожирінням за статевою ознакою ні для Arg16Gly, ні для Gln27Glu [538]. Отже, Gln27Glu поліморфізм пов'язаний із вищим у 1,2 рази ризиком розвитку ожиріння за наявності поєднання генотипів Gln/Glu+Glu/Glu порівняно із Gln/Gln гомозиготами, проте сила зв'язку була відмінною в різних популяціях. Порівняно з результатами Jalba M.S. і ін. [214], мета-аналіз Zhang H. (2014) показав, що Gln27Glu поліморфізм гена β_2-АР пов'язаний із ожирінням [538]. Це може бути відображенням генетичної мінливості у 27-у кодоні та взаємодії генів і навколишнього середовища, так як механізм впливу Glu27 на

виникнення ожиріння у даний час невідомий. Результати даного мета-аналізу підтверджують висновок про те, що схильність до ожиріння пов'язана більше з Gln27Glu поліморфізмом, а ніж з Arg16Gly поліморфізмом гена β_2-АР. Хоча кілька досліджень повідомили, що збільшення ІМТ було пов'язане з алелем Arg16. Так, дослідження, що включало 4193 японців, показало, що Arg16Gly поліморфізм гена β_2-АР має значну асоціацію з ожирінням у японських жінок [387]. Large V. et al. (1997) встановили, що у шведських жінок ожиріння пов'язане із rs1042714, але не із rs1042713. Gln27Glu поліморфізм був пов'язаний з відносним ризиком розвитку ожиріння, а гомозиготи за Glu27 мали середню жирову масу більшу на 20 кг порівняно з контролем [273]. Ці дані свідчать про те, що генетична мінливість у гені β_2-АР може мати велике значення для розвитку ожиріння, витрат енергії та ліполітичної функції β_2-АР в жировій тканині, особливо, у жінок.

У дослідженні Gjesting A.P. (2007), у яке було включено 7808 не пов’язаних між собою осіб білої раси, не виявлено переконливих доказів асоціації між Gln27Glu і Arg16Gly поліморфізмами гена β_2-АР та ожирінням, але Gly16 алель варіанту Arg16Gly і Glu алель Gln27Glu варіанту показали номінальний зв'язок із систолічним артеріальним тиском, цукровим діабетом II типу, Arg16Gly генотипу – із метаболічним синдромом ($p = 0,003$) [161].

У дослідженні Park H.S. і ін. [376] було досліджено 329 підлітків для визначення зв'язку між Arg16Gly, Gln27Glu і Thr164Ile поліморфізмами гена β_2-АР і ожирінням та встановлено, що поліморфізми генів β_2-АР і β_3-АР пояснюють на 4,3 % і 10,1 % мінливість населення за ІМТ. Оцінка взаємодії генів показала, що ці поліморфізми разом пояснюють 18,3 % різноманітності ІМТ. Встановлена позитивна асоціація із ожирінням і зниженням ліполітичної активності для Glu27 алеля [290]. Ще одне дослідження показало, що 40 % варіацій маси тіла може бути пов'язане з генетичними змінами у хворих на БА та ожиріння. ОНП Gln27Glu в гені β_2-АР може змінити функції рецептора, і ці варіації β_2-АР мають певний зв'язок з ожирінням [301].

Дослідження асоціації Arg16Gly і Gln27Glu поліморфізмів гена β_2-АР з виникненням БА і надмірної ваги у дітей показало, що алель Arg16 був знайдений частіше серед хворих на БА із НМТ порівняно із здоровими із НМТ ($p = 0,02$), тенденцію до вищої частоти Gly16 поліморфізму у хворих на БА із ЗМТ порівняно із хворими із НМТ ($p = 0,06$), а алель Glu27 був частіше у групі хворих на БА із ЗМТ порівняно із контролем ($p = 0,03$). Асоціація Arg16 алеля з виникненням БА і алеля Glu27 із ЗМТ підлітків з БА свідчить про внесок гена β_2-АР до розвитку ожиріння та БА. Виявлено також вищу частоту Arg16Gly поліморфізму у дітей і підлітків, які страждають на БА, порівняно з контролем [281].

Встановлено, що Gln27Glu і Arg16Gly поліморфізми гена β_2-АР мали зв'язок із ожирінням і метаболічними розладами, пов'язаними із ожирінням у деяких популяціях. Оцінка такої асоціації Gln27Glu поліморфізму гена β_2-АР у Саудівського населення показала, що частота алеля Glu27 не відрізнялася серед осіб із різною масою тіла, хоча Glu27Glu гомозиготи були частіше в осіб із ожирінням, які мали вищу концентрацію тригліцеридів, лептину та інсуліну порівняно з Gln27Glu гетерозиготами і Gln27Gln гомозиготами [108]. У більш ранньому дослідженні Arg16Gly поліморфізм гена β_2-АР в осіб загальної популяції значно асоціював із ІМТ. Крім того, наявність Arg16 алеля була пов'язана зі збільшенням в 1,49 рази ризику розвитку ожиріння [387].

З'ясування впливу Gln27Glu поліморфізму гена β_2-АР на розвиток ожиріння показало, що чоловіки і жінки з надмірною вагою і ожирінням не відрізняються за частотою генотипів і алелів Glu27, проте, особи, які є Glu27 гомозиготами, мають більший ІМТ, окружність талії і стегон, вищі рівні тригліцеридів, сироваткового лептину та інсуліну [273]. Суб'єкти, які є Glu27 гомозиготами, мають надлишок жиру в організмі і збільшення розміру адипоцитів порівняно з Gln гомозиготами серед білого населення, а також страждають на абдомінальне ожиріння і резистентність до інсуліну. У дослідженні Kunnas T. (2009) спостерігалась значно більша кількість вісцерального жиру у жінок гомозигот за Glu алелем порівняно з Gln/Gln

гомозиготами [267]. Ukkola O. (2000) виявив, що взаємодія генів β_2-АР сприяла фенотипічній мінливості абдомінального ожиріння і ліпідів плазми в сімейному дослідженні в Квебеку [488]. Хоча, ці та інші дослідження показують зв'язок між Gln27Glu поліморфізмом гена β_2-АР, проте, існують значні дебати щодо цієї асоціації тому, що результати кількох досліджень не підтвердили значущий зв'язок між даним ОНП гена β_2-АР і ожирінням. Хоча причини цієї невідповідності між дослідженнями незрозумілі, вони можуть бути зумовлені різницею в ступені ожиріння серед суб'єктів дослідження або генетичними відмінностями між етнічними групами. Тому Gln27Glu і Arg16Gly поліморфізми гена β_2-АР не є основними чинниками, що сприяють розвитку ожиріння [257, 408].

Дослідження в корейців з ожирінням і діабетом поліморфізмів гена β_2-АР у 16-у і 27-у кодонах не встановило жодної істотної відмінності в частоті алелів залежно від ІМТ, відсоткового вмісту жиру, співвідношення обсягу талії та стегон, рівнів артеріального тиску, концентрації глюкози та інсуліну в плазмі крові натще, показників ліпідограми [257]. Проте у дослідженні M.H. Daghestani (2021) GG генотип (rs1042713) суттєво пов’язаний із підвищеним ІМТ, обсягом талії та стегон, вмісту лептину, а також – із зниженим рівнем греліну [108].

Встановлено, що Arg16Gly генотип знижував ризик ожиріння порівняно з Arg16Arg генотипом (ВШ 0,264; ДІ 95% (0,119 – 0,585); p = 0,001). а CG генотип за Gln27Glu поліморфізмом гена β_2-АР підвищував ризик ожиріння (ВШ 2,082; ДІ 95% (1,786 – 2,427). Носії CC і CG генотипів порівняно із GG генотипом у групі з ожирінням мали відмінності за вмістом інсуліну в плазмі, але істотно не відрізнялися за ІМТ, співвідношенням обсягу талії та стегон, рівнем глюкози в крові натще та індексом HOMA-IR. Гаплотип Arg16Gly/Gln27Glu знижував ризик ожиріння порівняно з AA + GG; однак, це не було пов’язано з резистентністю до інсуліну [352].

Фармакогенетичні дослідження демонструють, що внаслідок поліморфізмів гена β_2-АР у пацієнтів із БА змінюється відповідь на

бронходилататори, проте отримані результати досліджень носять суперечливий характер [50, 69, 345, 389, 480]. Є окремі докази того, що регулярне застосування альбутеролу супроводжується збільшенням виразності запалення в ДШ, що може бути поясненим механізмами, пов'язаними з розвитком толерантності до β_2-агоністів і десенситизацією β_2-АР, а також – генетичною мінливістю [138, 199, 247, 316]. Під час регулярного використання β_2-агоністів β_2-АР із заміною Gly16 істотно швидше деградує, тому пацієнти, гомозиготні за цим поліморфним варіантом гена, швидше втрачають чутливість до даних препаратів, що призводить, у свою чергу, до розвитку тяжкої форми БА і, як наслідок, до необхідності лікування вищими дозами ГК [104, 389].

У даний час більшість досліджень свідчить про те, що Arg16Gly і Glu27Gln поліморфізми гена β_2-АР не сприяють виникненню БА, а зумовлюють реакцію на β_2-агоністи шляхом зниження регуляції β_2-АР, індукції стійкості гладенької мускулатури до їх розслабляючого ефекту [39, 69, 191, 345, 480]. I. Finkelstein (2009) встановив зв'язок між сприятливою терапевтичною реакцією на інгаляційні β_2-агоністи у дітей із БА та Arg16Arg генотипом порівняно з Arg16Gly та Gly16Gly, а недостатня відповідь пов'язана з алелем Gly (Arg16Gly і Gly16Gly генотипи). Не було зв'язку між клінічною відповіддю на β_2-агоністи та Glu27Gln поліморфізмом β_2-АР [139].

У носіїв гомозигот Arg16 виявлено вищу бронходилатаційну відповідь, нижчий рівень контролю під час регулярного застосування сальбутамолу, ніж у гомозигот Gly16 [212, 225]. Під час лікування високими дозами БАКД відмічена швидка десенситизація рецептора за наявності Arg16, тому, на думку авторів, при даному генотипі доцільно використовувати інші групи бронхолітиків. Застосування сальбутамолу через небулайзер у хворих на БА показало збільшення $ОФВ_1$, ФЖЄЛ і ПШВ однакове у носіїв всіх генотипів за Arg16Gly і Gln27Glu поліморфізмами гена β_2-АР [438].

Як відомо, експресія гена β_2-АР позитивно регулюється ГК та пов'язана із активністю БА [103]. У дослідженнях in vitro виявлено, що експресія β_2-АР

із заміною 16Gly знижена при застосуванні ізопротеренолу. Під час регулярного використання БАКД рецептор із заміною 16Gly істотно швидше деградує, що зумовлює швидку втрату чутливості до β_2-агоністів у гомозигот за цим варіантом гена [191, 395]. Знижену відповідь на терапію БАКД у хворих на БА європейського походження гомозигот за алелем 16Gly було підтверджено і низкою інших досліджень, а також встановлено участь алеля 16Gly у формуванні фенотипу із тяжким перебігом і толерантністю до терапії як β_2-агоністами, так й іГК. Встановлено, що тривалість інтенсивного лікування у відділенні реанімації та небулайзерна терапія β_2-агоністами у дітей з тяжким перебігом БА носіїв Gly/Gly генотипу за Arg16Gly поліморфізмом гена β_2-АР були вірогідно коротшими порівняно з іншими, що свідчить про зв'язок даного поліморфізму з реакцією на лікування [442].

Мета-аналіз Nielsen A.O. (2017) демонструє, що відповідь на інгаляційні β_2-агоністи не пов’язані з генотипами за Arg16Gly і Gln27Glu поліморфізмами гена β_2-АР [354]. У той же час, Li X. (2023) доводить, що фармакогеномне тестування Arg16Gly поліморфного варіанту перед застосуванням БАТД є доцільним і економічно ефективним [286].

Arg16Gly поліморфізм гена β_2-АР пов'язаний з відповіддю на БАТД у дітей [550], проте не всі дослідження підтвердили таку асоціацію [160]. Так, недавній мета-аналіз, проведений Turner S. (2016), показав, що використання БАТД із іГК пов'язане з підвищеним ризиком розвитку загострення БА у дітей з одним чи двома Arg16 алелями rs1042713 [486]. Крім того, ще одне дослідження показало, що під час лікування дітей носіїв Arg16 іГК у поєднанні із АЛП було менше загострень ($p = 0,049$) і шкільних пропусків ($p = 0,005$) порівняно з групою, що одержувала іГК з БАТД [293]. У європейців, які отримували комбіновану терапію іГК і сальметеролом, описана асоціація G/G генотипу (rs1042713) з покращенням ПШВ [448]. Встановлено, що серед єгиптян 75 % носіїв Arg16Gly гетерозигот добре реагували на терапію бронходилататорами ($p < 0,01$), а 81 % носіїв Gly16Gly гомозигот мали низьку відповідь. З боку Gln27Glu поліморфізму гена β_2-АР: 60 % носіїв дикого алеля

С добре реагували, а 75 % носіїв мінорного алеля G погано реагували [339]. В іншому дослідженні встановлено, що Arg16Arg генотип за Arg16Gly поліморфізмом гена β_2-АР пов'язаний із зниженням відповіді на комбіновану терапію іГК із БАТД [442, 512], а Arg/Gly і Gly/Gly генотипи пов'язані із нижчою відповіддю на БАКД у дітей [432].

Результати мета-аналізу K. Hikino (2020) показали слабкі докази зв'язку між Arg16Gly і Gln27Glu поліморфізмами гена β_2-АР і $ОФВ_1$ після використання альбутеролу [190]. Оцінка аналізу зв’язку між Arg16Gly і Gln27Glu поліморфізмами гена β_2-АР і ризиком загострення БА у пацієнтів, які отримували іГК + БАТД, показала, що носії Arg16/Gln27 порівняно з Gly16/Glu27 та Arg16/Gln27 порівняно з Gly16/Gln27 були суттєво пов’язані з підвищеним ризиком загострень [247]. Встановлено також зв’язок між Arg16Gly поліморфізмом гена β_2-АР та відповіддю на сальбутамол (AG проти AA: ВШ 1,47; 95 % ДІ (1,046 – 2,066); p = 0,026); GG + AA проти AG: ВШ 0,668; 95 % ДІ (0,502 – 0,889); p = 0,006). Стратифікований аналіз за віком виявив значний зв'язок у дорослих хворих на БА (AG проти AA: ВШ 1,894; 95 % ДІ (1,262, 2,843); p = 0,002; GG + AA проти AG: ВШ 0,597; 95 % ДІ (0,426 – 0,837); p = 0,003). Пацієнти європеоїдної та азіатської раси з AG генотипом показали хорошу відповідь на сальбутамол порівняно з носіями (GG + AA) та AA. Однак асоціація між Gln27Glu поліморфізмом гена β_2-АР та відповіддю на сальбутамол була незначною [219]. За наявності Arg/Gly і Gln/Glu гетерозигот спостерігається краща відповідь на медикаментозну терапію порівняно із Gly/Gly і Glu/Glu генотипами за досліджуваними поліморфізмами гена β_2-АР [49]. Згідно результатів Salah K. (2012), знижена відповідь на сальбутамол була у носіїв Gly/Gly та Arg/Gly генотипів порівняно із Arg/Arg генотипом [425]. Arg16/Gln27 гаплотип асоційований з кращою відповіддю на лікування [480].

Встановлено позитивну кореляцію між експресією β_2-АР і втратою жиру в організмі на фоні ФН (p = 0,038). Причому, вагоміша втрата жиру була пов’язана з вищими рівнями експресії β_2-АР, а Glu27Glu генотип – з кращою

кардіометаболічною відповіддю. Arg16Gly поліморфізм не показав взаємодії з чутливістю до ФН [113].

Таким чином, аналіз наукових даних щодо ролі Gln27Glu і Arg16Gly поліморфізмів гена β_2-АР у виникненні БА та ожиріння дозволив отримати неоднозначні асоціації та демонструє складний характер взаємодії між генами-кандидатами розвитку БА та ожиріння, що зумовлений статтю, віком та етнічними особливостями. Незважаючи на велику кількість досліджень, що підтверджують роль Gln27Glu і Arg16Gly поліморфізмів гена β_2-АР у розвитку обох захворювань, є суперечливі результати, що у цілому не дає однозначної відповіді. Це все в цілому диктує необхідність проведення нових комплексних досліджень даних поліморфізмів гена β_2-АР на великих вибірках пацієнтів із урахуванням гендерних та етнічних особливостей, персональних чинників та зовнішніх факторів ризику, що разом можуть сприяти виникненню та прогресуванню даних захворювань, а також – впливати на ефективність їх лікування. Зважаючи на гетерогенність БА та ожиріння, це допоможе більш глибокому розумінню механізмів впливу даних генетичних чинників на розвиток, перебіг, ефективність лікування і, відповідно, – у розробці персоналізованих підходів до їх лікування.

1.2.2. ER22/23EK і Tth111I поліморфні варіанти гена рецептора глюкокортикоїдів

ГК відіграють важливу роль у регуляції більшості фізіологічних процесів, таких як обмін речовин, імунологічні та запальні реакції, у функціонуванні нервової, серцево-судинної систем та водно-електролітного гомеостазу [107, 530]. Гормональна активність наднирників є важливим чинником у розвитку гіперінсулінемії та збільшенні жирових відкладень, оскільки кортизол прискорює диференціацію преадипоцитів в адипоцити вісцеральної жирової тканини, що призводить до гіпертрофії жирових клітин [57, 256, 308]. Ефект кортизолу та екзогенних ГК досягається за допомогою ГР, що знаходяться в цитоплазмі, ядрі та клітинній мембрані. На клітинному

рівні, ГК зв'язуються з внутрішньоклітинним ГР, який у подальшому функціонує як гормоноактивований фактор транскрипції та регулює експресію генів глюкокортикоїдної відповіді, які складають близько 5 – 20 % геному людини [65, 297, 430].

Ген ГР локалізований на довгому плечі 5-ї хромосоми (5q31-q32) і складається з 9-ти екзонів, представлений поліпептидним ланцюгом, що містить 777 амінокислотних залишків. Ген ГР має три функціонально-структурні ділянки: 1-а розташована в амінотермінальній ділянці та охоплює перші 439 амінокислот, 2-га – ДНК-зв'язувальна, яка включає 440 – 495 амінокислот і 3-я представлена гормонозв'язувальною ділянкою, що включає з 496 до 777 амінокислот.

Дослідження показали, що ОНП гена ГР пов'язані із чутливістю до ГК, ожирінням та змінами гомеостазу глюкози [153, 159, 308, 496], із БА [374,462,503,504], оскільки мають регуляторний вплив на експресію гена ГР і призводять до змін у процесі сплайсингу РНК. ОНП несуть відповідальність за модифікацію вторинних та третинних структур доменів в гені ГР, а також – у порушенні ініціації транскрипції та стабільності мРНК для ГР. Відомо більше 300 мутацій в гені ГР, проте в популяції європеоїдів з частотою більше 1 % зустрічаються 5 із них: (rs6190 (Arg23Lys), rs6195 (N363S), rs41423247 (BclI, C/G) і rs10052957 (-3807 C/T або Tth111I) [297,496]. Кожен із цих ОНП у різній мірі асоційований із порушенням функції ГР і зміною чутливості до ГК [496, 503, 504].

ОНП ER22/23EK знаходиться в 2-му екзоні гена ГР і включає в себе два нуклеотидних переходи, з'єднані один з одним у 22-у і 23-у кодонах [495]. Латентний перехід у 22-у кодоні не викликає заміни амінокислот (G > A,198-а позиція), тоді як перехід у 23-му кодоні викликає заміну аргініну на лізин (G > A; AGG > AAG; 200-а позиція), що може призвести до змін у вторинній структурі мРНК та третинній структурі домену гена ГР відповідальній за активацію транскрипції та впливає на стабільність мРНК ГР. Обидва ОНП повністю з'єднані один з одним і позначаються як ER22/23EK

(rs6189/rs6190) поліморфізм. Даний поліморфізм зустрічається із частотою 2,9 – 9 %. ER22/23EK поліморфізм асоційований із відносною резистентністю до ГК у зв'язку із зміною співвідношення GR–α/GR-β за рахунок збільшення продукції GR-β форми, що призводить до зменшення здатності рецептора до таргетної генної трансактивації [308, 309, 419, 496, 495, 494].

Поліморфізм гена ГР у 22-у і 23-у кодонах пов'язаний не лише із відносною ГК-резистентністю, а і з низьким вмістом холестерину, підвищенням чутливості до інсуліну, відмінностями в складі тіла і м'язовій силі. Виявлено, що ER22/23EK носії чоловічої статі були вищими, мали меншу масу тіла, більшу окружність стегон і м'язову силу у верхніх і нижніх кінцівках, проте жодних відмінностей за ІМТ та масою жирової тканини не виявлено. У жінок носіїв ER22/23EK параметри талії та стегон мали тенденцію до зменшення, а відмінностей за ІМТ не було [497]. Таким чином, ER22/23EK поліморфізм продемонстрував гендерну специфіку, асоційовану з складом тіла, а також – з більшою м'язовою силою у чоловіків. Гендерні особливості було підтверджено і в інших дослідженнях [346, 530]. Детальний механізм такого впливу на молекулярному рівні ще невідомий. Зміни послідовності амінокислот можуть призводити до змін у четвертинній структурі ГР. У зв'язку з тим, що кодони розташовані близько до трансактиваційного домену, ці зміни можуть вплинути на активацію або репресію генів-мішеней. Цей ефект може бути пов'язаний також із змінами вторинної структури ГР, яка, в свою чергу, може сприяти збільшенню GR-β ізоформи, і, у той же час, це може пояснити нижчу чутливість до ГК [419].

Дослідження van Rossum E.F.C. (2002) in vivo у літніх осіб показало, що носії ER22/23EK поліморфізму гена ГР мають більш сприятливі показники метаболічного профілю через їх нижчу чутливість до ГК [494]. Наявність цього поліморфізму призводила до зниження рівнів інсуліну та глікемії після введення дексаметазону, що є наслідком відносної стійкості до впливу ГК [496, 497].

Роттердамське популяційне дослідження в осіб похилого віку показало, що частота CC, CT і TT генотипів за TthIIII поліморфізмом гена ГР становила: 39,7; 44,5;15,8 %. При цьому, не виявлено різниці між генотипами за TthIIII поліморфізмом стовно чутливості до дексаметазону, вмісту кортизолу, інсуліну, глюкози, холестерину та антропометричних показників. Всі носії ER22/23EK також мали T-алель TthIIII поліморфізму гена ГР, і, у той же час, носії обох поліморфізмів продемонстрували нижчий рівень супресії кортизолу після 1 мг дексаметазону та вміст інсуліну натще і ХС ЛПНЩ, ніж носії T алеля за TthIIII поліморфізмом без варіанту ER22/23EK. ER22/23EK поліморфізм завжди пов'язаний із T алелем за TthIIII поліморфізмом гена ГР. Цей гаплотип, у свою чергу, асоційований із відносною резистентністю до ГК і сприятливим метаболічним профілем [496]. Спостереження серед датської когорти свідчать також про те, що частота ER23/22EK зростає з віком, оскільки цей варіант генотипу асоційований із пролонгацією життя [496]. Дослідження, що охопило групу осіб похилого віку, показало, що серед людей з диким генотипом протягом 4-х років спостереження відсоток смертей склав 19,2 %, тоді, як у групі ER23/22EK алельних носіїв, кожен пережив період спостереження. В популяції літніх чоловіків носії поліморфізму ER22/23EK мали нижчий вміст загального ХС, ХС ЛПНЩ і СРБ, які були пов'язані не лише з хорошим метаболічним профілем, а і зниженням запальної активності, кращим серцево-судинним профілем. Зв'язок із молекулярними процесами старіння досліджено і Cruz-Topet D. (2020) [107]. Голландські вчені на основі 19-річного спостереження групи дітей також довели, що наявність ER23/22EK алеля пов'язана з нижчим рівнем інсуліну та інсулінорезистентності [140]. Проте, Kuningas та співавт. показали, що носії мутації ER23/22EK мали вищі рівні артеріального тиску, HbA1c та СРБ, ніж особи з диким генотипом, але ніякого впливу на серцево-судинний ризик та смертність не виявлено [266]. Дослідження з вивчення асоціації Tth111I поліморфізму гена ГР з ожирінням, артеріальною гіпертензією та діабетом у шведських чоловіків також не виявило жодних значних асоціацій [416]. T алель TthIII1 поліморфізму в

турецькій популяції був вірогідно асоційований із вищим вмістом С-пептиду, тригліцеридів, інсуліну, СРБ і нижчим вмістом глюкози в крові натще [249].

ER22/23EK поліморфізм гена ГР може відігравати важливу роль у розвитку БА [374, 463]. Частота GG, AG та AA генотипів за ER22/23EK (rs6189/rs6190) поліморфізмом гена ГР у польській популяції у контрольній групі була 93,5; 6,5 та 0,0, а у хворих на БА – 94,4; 5,6 та 0,0 %, відповідно [374, 373]. Не виявлено статистично значущих відмінностей частоти генотипів за ER22/23EK поліморфізмом гена ГР при легкій, помірній і тяжкій БА порівняно із контрольною групою ($p > 0,05$) [374]. Дослідження у бразильській популяції із гетерогенною етнічною приналежністю показало таку частоту генотипів за ER22/23EK ОНП: 99,6; 0,4; 0,0 %. ER22/23EK поліморфізм був відсутній в азійців, а спостерігався виключно в європейців [454].

Дослідження зв’язку ER22/23EK поліморфізму гена ГР із тяжкістю перебігу БА і рівнем контролю над симптомами (АСТ™) не виявило різниці в частоті генотипів [374]. Варто відзначити, що у попередньому дослідженні Panek M. (2012) показано відсутність зв'язку між ER22/23EK поліморфним варіантом гена ГР і патогенезом БА [374].

Tth111I поліморфізм (rs10052957) розташований у ділянці промотора гена ГР і локалізований на -13-6284-й позиції у великому інтроні та зумовлений заміщенням цитозину на тимін C > T. TthlllI поліморфізм у цьому генному домені впливає на комбінацію ER22/23EK та асоційований з підвищеним базальним рівнем кортизолу та відносною резистентністю до ГК [416, 496].

Розташування гена ГР в хромосомній ділянці, пов'язаній з БА, передбачає його участь у патогенезі даного захворювання. Вивчення зв'язку між Tth111I і ER22/23EK ОНП в гені ГР і схильністю до БА показало, що частота AA, AG та GG генотипів за Tth111I поліморфізмом гена ГР у пацієнтів із БА становила: 8,84; 60,37 і 30,79 %, а у контролі: 5,00; 68,33 і 26,67 %, відповідно, ($p > 0,05$). Не виявлено відмінностей також у частоті генотипів за

ER22/23EK поліморфізмом гена ГР між пацієнтами та контрольною групою [98].

У польській популяції встановлено, що частота GG, AG та AA генотипів за Tth111I (rs10052957) поліморфізмом гена ГР у хворих на БА була: 34,9; 53,4 і 11,7 %, а у контрольній групі – 29,7; 63,2 і 7,1 %, відповідно. Це демонструє вищу частоту AA генотипу за Tth111I поліморфізмом та нижчу частоту AG гетерозигот у хворих на БА порівняно з контрольною групою [374]. Отримані дані підтверджені й у наступному дослідженні автора: частота генотипів за Tth111I поліморфізмом у контролі становила: GG – 38,46; AG – 57,14 та AA – 4,40 %, а у пацієнтів із БА: GG – 37,69, AG – 46,92, AA – 0,1538 [373]. Мета-аналіз Fu G. (2018) не виявив жодної асоціації для всіх генетичних моделей успадкування між ER22/23EK і TthIII1 поліморфізмами гена ГР і ризиком БА [148].

Статистично значущі відмінності виявлені в розподілі генотипів за Tth111I поліморфізмом гена ГР між пацієнтами із БА стратифікованими відповідно до рівня контролю БА за результатами АСТ ™ ($p < 0,05$), а також між здоровими суб'єктами та пацієнтами із тяжкою БА із АСТ™ ≥ 20, з неалергічною тяжкою БА із АСТ ™ ≥ 20, і з алергічною тяжкою БА із контролем за АСТ™ ≥ 20 [374]. Алель A Tth111I поліморфізму гена ГР асоціював з ризиком розвитку окремих фенотипів БА, зокрема, тяжкої БА з показником АСТ™ ≥ 20, тяжкої неалергічної БА з показником АСТ™ ≥ 20 та тяжкої алергічної БА з оцінкою АСТ ™ ≥ 20). Експресія двох A алелей аналізованого ОНП мала сильну кореляцію з високим рівнем контролю тяжкої БА, як алергічної, так і неалергічної, що підтвердило роль Tth111I поліморфізму гена ГР в патогенезі фенотипів БА [374]. Це дослідження довело, що Tth111I поліморфізм гена ГР відіграє важливу роль у розвитку БА як алергічної, так і неалергічної етіології, та корелює з конкретним профілем контролю БА відповідно до АСТ™. AA гомозиготи корелювали з більш помірним перебігом захворювання і більш високим контролем її симптомів [374]. Дослідження Szczepankiewicz A. (2008) показало, що частота генотипів

за Arg23Lys поліморфізмом гена ГР у дітей хворих на БА становила: GG – 94,59, AG – 5,41 %, у контролі – 90,24 та 9,76 % (p = 0,212), G алеля – 97,3 та 95,12 %, A – 2,70 та 4,88 % (p = 0,240). Розподіл генотипів за rs10052957 (-3807 C/T або Tth111I) у хворих на БА становив: TT – 14,16; CT – 50,44; CC – 35,40 %, у контролі – 8,94; 47,15; 43,90 % (p = 0,272), T алеля – 39,38 %, C – 60,62 %, а у контролі – 32,52 % і 67,48 % (p = 0,125). Не знайдено також жодного зв'язку між даними поліморфізмами гена ГР та підвищеною потребою призначення високих доз ГК у хворих на тяжку БА. Розподіл генотипів та частота алелей rs6190 (Arg23Lys) і (-3807 C/T або Tth111I поліморфізмів гена ГР у пацієнтів із тяжкою БА, які потребували високих доз іГК для підтримки контролю над БА, та у пацієнтів з помірною БА, які отримували лікування низькими дозами іГК, не відрізнявся [463]. Проте продемонстрована відсутність асоціації даних (rs6190 (Arg23Lys) і (-3807 C/T або Tth111I) поліморфізмів з БА та відповіддю на ГК потребує обережної інтерпретації через відносно невеликий розмір вибірки і не відповідає висновкам van Rossum et al. [494], які продемонстрували зв'язок із зниженням ГК чутливості. Можливий механізм зменшеної чутливості варіанта 23Lys до ГК був пояснений Russcher H. та співавт. (2005), які також підтвердили, що пацієнти з Lys23 мали знижену відповідь на дексаметазон [419]. Дослідження Rosmond R. (2000) не довело взаємозв'язку між Tth111I поліморфізмом та змінами чутливості до ГК за допомогою супресивного дексаметазонового тесту [416] та співзвучно із результатами Szczepankiewicz A. [463].

Відомо, що резистентність до ГК сприяє збільшенню експресії TGF-β, який відіграє провідну роль в астма-індукованому диференціюванні фібробластів і синтезі ЕЦМ, може сприяти розвитку перибронхіального і субепітеліального фіброзу. Проведене Panek M. (2015) дослідження з оцінки впливу Tth111I і ER22/23EK поліморфних форм гена ГР на рівні експресії мРНК TGF-β_1 у хворих на БА та здорових добровольців показало, що Tth111I ОНП істотно (p = 0,0115) корелював з рівнем експресії мРНК TGF-β_1. Продемонстровано значення AA і GG генотипів за Tth11I ОНП в збільшенні і

зменшенні рівня експресії мРНК ТФР-β_1. ОНП ER22/23EK не впливав на рівень експресії мРНК ТФР-β_1. У разі виникнення Tth111I поліморфних форм гена ГР може спостерігатися зниження здатності ГК пригнічувати експресію TGF-β_1 [375]. Згідно з результатами Pan C. et all. (2022) існував зв'язок між CC та CT генотипами за Tth111I поліморфізмом гена ГР та підвищеною експресією мРНК TGF-β_1 у дітей хворих на БА [370].

Ідентифікація Tth111I і ER22/23EK поліморфних варіантів генів ГР і оцінювання їх впливу на рівні експресії мРНК ІЛ-5 і ІЛ-15 у хворих на БА і в контролі показали, що обрані ОНП гена ГР мають регулюючий вплив на експресію ІЛ-5 і ІЛ-15 [373]. Таким чином, дані генетичні чинники впливають на запалення при БА і клінічний перебіг захворювання.

Дослідження у сербській популяції ER22/23EK поліморфізму гена ГР у хворих на ХОЗЛ і групі контролю показало, що розподіл генотипів був таким: 6 % і 3,22 % гетерозигот, 94 % і 96,7 % носіїв дикого типу, відповідно ($p > 0,05$), а пацієнти із гетерозиготним генотипом потребують вищу добову дозу іГК порівняно із носіями дикого типу ($p = 0,047$) [121].

Таким чином, аналіз наукової інформації щодо ролі ER22/23EK і Tth111I поліморфних варіантів гена ГР демонструє докази їх участі у виникненні ожиріння та БА, тяжкості її перебігу, ефективності лікування.

1.3. Механізми ураження дихальних шляхів при бронхіальній астмі та ожирінні

1.3.1. Роль матриксних протеїназ-1 і -9 та тканинного інгібітора матриксних протеїназ-1

БА є хронічним запальним захворюванням, при якому алерген-індуковане пошкодження й імунні реакції стимулюють запалення, ГРБ і ремоделювання ДШ [77, 179, 197, 396, 439, 548]. При цьому, на тлі змін метаболізму сполучної тканини, порушень процесів диференціювання, міграції, розвитку й дозрівання структурних клітин відбувається пошкодження і десквамація епітеліальних клітин, дезорганізація та склерозування субепітеліальної частини базальної мембрани, гіпертрофія ГМК, інфільтрація просвіту і стінки бронхів еозинофілами, опасистими клітинами і Т-лімфоцитами; посилене утворення нових судин, що супроводжується застоєм, гіперплазією і метаплазією келихоподібних епітеліальних клітин, слизовою гіперсекрецією, збільшенням підслизових залоз, проліферацією фібробластів і їх трансформацією в міофібробласти, що призводить до субепітеліального відкладення колагену і, як наслідок, ремоделювання стінки бронхів і незворотної обструкції. Досліджено, що у ДШ хворих на БА підвищене відкладення різних молекул ЕЦМ, включаючи колаген I, III та V типів, фібронектин, тенасцин і протеоглікани [95, 117, 118, 179, 213, 268, 270, 344, 549]. Поряд із цим, відомо, що особливостями ремоделювання ДШ при БА є, зокрема, збільшенням маси ГМК та субепітеліальний фіброз [156, 274, 415, 529].

Отримані дані досліджень останніх років свідчать про значимість ремоделювання ДШ для несприятливого перебігу захворювання, оскільки воно сприяє прогресуванню обмеження повітряного потоку, дисфункції легень, у результаті чого безпосередньо посилюється тяжкість перебігу БА. Як правило, ремоделювання ДШ присутнє у хворих на БА з легким перебігом та має тенденцію до посилення по мірі зростання тяжкості захворювання, проте може інтенсивно відбуватись на ранніх стадіях захворювання і, навпаки, у

дорослих пацієнтів із тривалим анамнезом БА бути мінімальним. Гетерогенність механізмів його виникнення та прогресування призводить до специфічних ендотипів ремоделювання ДШ при БА [117, 179, 197, 215].

Ожиріння вважається важливим фактором ризику виникнення та обтяження перебігу БА шляхом посилення запалення та ремоделювання бронхів, проте молекулярні механізми остаточно не вивчені [439]. Все більше даних клінічних досліджень підтверджують те, що ожиріння модулює функції імунних, епітеліальних клітин, ГМК та фібробластів, змінює клітинний склад ДШ, що, у кінцевому результаті, призводить до їх ремоделювання [118, 268, 439, 511]. Зокрема, активація Th2- і Th17-клітин сприяє запаленню та ремоделюванню ДШ при БА шляхом секреції прозапальних цитокінів (ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-13 та ІЛ-17), які посилюють субепітеліальний фіброз [179, 209, 274].

Нещодавні дослідження показали, що ожиріння викликає ремоделювання епітелію ДШ за допомогою різних механізмів, зокрема, виявлене надлишкове відкладення жирової тканини на зовнішніх епітеліальних стінках середніх та великих бронхів, що призводить до їх потовщення та звуження [125]. В іншому дослідженні, проведеному Suzukawa et al. (2015), показано, що ожиріння модулює функціонування епітеліальних клітин, а лептин збільшує експресію молекул міжклітинної адгезії - 1, що являє собою трансмембранний глікопротеїн, який сприяє проникненню еозинофілів і нейтрофілів у ДШ [461]. Білки адгезії контролюють адгезію, міграцію та проліферацію ГМК [101, 224, 371]. Лептин у пацієнтів з БА та ожирінням також може відігравати важливу роль в індукції запалення шляхом посилення секреції різних прозапальних цитокінів та ремоделювання шляхом стимуляції диференціації фібробластів [439].

Виявлено, що лейкотрієн D4 (LTD4) підвищений у хворих на БА із ожирінням, здатний також стимулювати запалення та ремоделювання епітеліальних клітин ДШ in vitro, збільшення експресії TGF-β, який фосфорилює Smad2/3- та активує TGF-β/Smad3-шлях [118]. У той же час, відповідь ГМК на β_2-агоністи знижується за рахунок передачі сигналів TGF-β_1

за допомогою модуляції внутрішньоклітинних рівнів цАМФ та Smad2/3-залежного механізму [359].

Встановлено, що ожиріння збільшує також ГРБ у хворих на БА шляхом модуляції механізму скорочення ГМК [363]. Оскільки Th-2-цитокін-домінуючий еозинофільний запальний механізм не може повністю пояснити прогресуючий субепітеліальний фіброз і структурні зміни в ЕЦМ у хворих на БА, велика увага приділяється вивченню ММП та їх інгібіторів. Встановлено, що при БА найбільш важливими маркерами ремоделювання ДШ є ММП-1, ММП-9 і ТІМП-1, а дисбаланс між ММП-9 і ТІМП-1 пояснює його прогресування [78, 102, 274, 508].

ММП і ТІМП-1 залучені в патогенез БА через їх вплив на функцію і міграцію запальних клітин, а також – на відкладення ЕЦМ і його деградацію. ТІМП інактивує ММП шляхом зв'язування їх в співвідношенні 1:1. Таким чином, збільшення в молярному співвідношенні ММП-1/ТІМП-1 може сприяти ушкодженню тканин, у той час, як протилежні зміни передбачають розвиток ремоделювання ДШ у хворих на БА [243, 258, 434, 435]. Підвищений вміст ТІМП-1 у хворих на БА, з одного боку, може являти собою ендогенний захисний механізм для гальмування протеолітичної активності ММП в паренхімі легенів, а, з іншого, надлишок ТІМП-1 може призвести до фіброзу ДШ [258, 336, 337]. ТІМП-1 отримав свою назву завдяки здатності як ендогенного інгібітора протеаз, проте зараз його оцінюють як багатогранний цитокін, який має різні ефекти на імунну відповідь і запальний процес [243, 404, 435]. Баланс між ММП та ТІМП є критичним фактором, що визначає цілісність та функцію ЕЦМ [84, 243]. Окрім того, ТІМП-1 зв’язується зі своїми рецепторами (CD63, CD74 і CD44) і активує сигнальні шляхи в різних імунних клітинах, включаючи Т- і В-клітини, натуральні кіллери, нейтрофіли та макрофаги. Відомо, що ТІМП-1 подовжує виживання нейтрофілів і активує нейтрофільне запалення через секрецію нейтрофільної еластази та мієлопероксидази [243, 434].

Експресія ММП-9 посилювалась під час спонтанних загострень або у відповідь на місцеве потрапляння алергену у ДШ. Зв'язок між ММП, TGF-β та активністю запалення показано і у хворих на COVID-19 [157, 406], між ТІМП-1 та прогресуванням запальних захворювань [243, 434, 435].

ММП секретуються запальними клітинами, такими, як макрофаги, нейтрофіли, еозинофіли і структурні елементи – фібробласти, епітеліальні клітини, ГМК ДШ. Інгібування ММП-9 може бути неспецифічним, що здійснюється α_2-макроглобуліном, і специфічним – під впливом ТІМП-1, який експресується на слизовій оболонці ДШ різними клітинними популяціями та активізується цитокінами (ФНП-α, ІЛ-1β, ІЛ-8) і факторами росту [42, 258, 264, 539]. ТІМП-1 та -2 мають важливе значення при захворюваннях, пов'язаних з ожирінням. Баланс між ММП та ТІМП є критичним фактором, що визначає цілісність та функцію ЕЦМ [84, 243]. ММП-9 активує з інтактної форми TGF-β, який збільшує синтез білків ЕЦМ, зокрема, фібронектину, колагену I, III типів, а також – протеогліканів, і знижує синтез протеїназ [336].

Результати досліджень повідомляють, що сироваткові рівні ММП-9, ТІМП-1 і співвідношення ММП-9/ТІМП-1 були значно вищими у хворих на БА порівняно з контролем, що високе співвідношення ММП-9/ТІМП-1 призводить до переваги запалення над фіброзом [336, 337]. Підвищення рівня ТІМП-1 виявлено також у мокротинні, БАЛ і тканинах ДШ хворих на БА. Крім того, ТІМП-1 був вищим при нелікованій БА, ніж при БА, яку лікували ГК, і збільшувався разом із тяжкістю БА. Співвідношення ММП-9/ТІМП-1 у мокротинні та сироватці корелювало з $ОФВ_1$ [102]. Низьке співвідношення ММП-9/ТІМП-1 пов’язане з поганою відповіддю на лікування ГК, потовщенням стінки і зменшенням площі просвіту ДШ на КТ хворих на БА, а високе корелювало зі швидким зниженням $ОФВ_1$ протягом 5-ти років [102]. Cao T.B.T. et al. (2023) в експериментальному дослідженні продемонстрували, що ТІМП-1 посилює інфільтрацію ДШ еозинофілами [85].

Роль ММП та ТІМП також досліджувалась при ожирінні та метаболічному синдромі [508]. Так, рівні ММП-1 та ТІМП-1 у плазмі крові

були вищими при ожирінні, ніж при НМТ і ЗМТ; ММП-9 не залежав від ІМТ. Співвідношення ММП-1/ТІМП-1 позитивно корелювало з ІМТ, рівні ММП-1 і ММП-1/ТІМП-1 − з вісцеральним ожирінням. В осіб із ожирінням підвищені рівні ММП-1, ТІМП-1 та знижене співвідношення ММП-9/ТІМП-1. Це стало підгрунтям для припущення, що накопичення макрофагів у жировій тканині відіграє важливу роль у стимуляції продукції ММП-1 преадипоцитами, опосередкованої прозапальними медіаторами [78]. Поряд із цим, встановлено, що рівні медіатора запалення СРБ збільшуються при ожирінні та позитивно корелюють із вмістом ММП-1 [368]. З іншого боку, дослідження, проведені на відносно невеликій кількості учасників, показали, що немає різниці в рівнях ММП-1 між особами з ожирінням та без нього [172], а у дітей хворих на БА виявлено зниження ММП-1 порівняно із здоровими [318]. Є суперечливі результати щодо рівнів ММП-9 при ожирінні та метаболічному синдромі: деякі дослідження виявили вищі рівні ММП-9 [126], в той час, як інші продемонстрували відсутність відмінностей [68] або зниження рівнів ММП-9 при ожирінні та метаболічному синдромі [312]. Поряд із цим, окремі дослідження показали відсутність зв'язку між масою жирової тканини та рівнем ММП-9 у плазмі [330]. Проте у нещодавному дослідженні Ozen G. (2019) продемонстровано, що жирова тканина вивільняє велику кількість ММП та ТІМП, що регулюється запаленням [368]. Інше дослідження показало, що периваскулярна жирова тканина, отримана з грудної аорти щурів з ожирінням, має підвищену активність ММП-9 [116]. Слід зазначити, що рівні ММП-1 підвищувалися при ожирінні тільки у жінок, але не в чоловіків [368], що, ймовірно, свідчить про вплив статевих гормонів на регуляцію рівня ММП-1. Гендерні відмінності у ГРБ та ремоделюванні ДШ показано і в експериментальних дослідженнях [51]. Проте, незважаючи на суперечливий вплив ожиріння на вміст ММП-1, результати більшості досліджень вказували на підвищення рівня ММП-1 та ТІМП-1 за наявності ожиріння.

Зв'язок між ММП, ТІМП та ожирінням, а також БА, пов'язаною з ожирінням, вивчений не достатньо. Дисбаланс ММП-2, ММП-8, ММП-9 та

ММП-12 був виявлений у легеневій тканині овальбумін-сенсибілізованих мишей із ожирінням, що супроводжувалося більш вираженою деградацією ЕЦМ та надмірним відкладенням колагену I та III типів. При цьому, встановлено різні фенотипи БА щодо компонентів ЕЦМ [501], що підтверджує участь ММП у фізіологічних та патологічних ускладненнях ожиріння шляхом деградації та ремоделювання молекул ЕЦМ. Результати попереднього дослідження продемонстрували також підвищений рівень ТІМП-1 у людей з ожирінням [84]. Порівняно з цими дослідженнями, результати Boumiza S. (2021) уточнили, що рівні ТІМП-1 прогресивно зростали у міру збільшення ступеня ожиріння [78].

Ремоделювання ДШ клінічно визначається як персистуюча бронхіальна обструкція, яка зберігається, незважаючи на агресивну протизапальну терапію та призводить до гіперчутливості ДШ та зниження ФЗД [545]. Рівень сироваткової ММП-9 у хворих на БА був вищий, ніж у контролі [122,545], а рівні ТІМП-1 статистично не відрізнялись, що дозволило запропонувати розглядати ММП-9 як неінвазивний маркер запалення та ремоделювання ДШ. Рівень сироваткової ММП-9 у дітей хворих на атопічну та неатопічну БА за наявності стабільного перебігу БА був вищим, ніж у здорових, а рівень ТІМП-1 істотно не змінювався порівняно з контролем [122].

Виявлено, що вміст ММП-9 у сироватці крові у дітей з персистуючою БА був вищим, ніж у дітей, які мали вперше діагностовану БА, у пацієнтів із загостренням у крові та мокротинні порівняно із пацієнтами зі стабільною БА, а рівні ММП-9, ТІМП-1 і ММП-9/ТІМП-1 були значно вищими у пацієнтів з неконтрольованою БА, ніж у пацієнтів з контрольованою [335]. Вміст ММП-1 був підвищеним у хворих на БА порівняно із практично здоровими особами, за наявності тяжкої БА порівняно із БА середньої тяжкості, що дозволяє використовувати рівні даного показника в сироватці крові для диференціації тяжкості перебігу БА [396]. Встановлено, що саме довготермінові загострення та хронічне запалення сприяють розвитку ремоделювання ДШ, і, відповідно, – незворотній обструкції [382,383,491].

Сироваткові рівні ММП-9, ТІМП-1 і ММП-9/ТІМП-1 були вищими у хворих на БА, ніж у контрольній групі; у хворих на неконтрольовану БА порівняно з контрольованою; із тяжким перебігом, ніж із помірним та легким; у пацієнтів із тривалістю захворювання > 5 років, ніж < 5 років. Встановлено позитивну кореляцію між ММП-9 та ТІМП-1 [336]. Аналогічні результати отримані і в інших дослідженнях [335, 339]. Окрім того, концентрація ММП-9 і співвідношення ММП-9/ТІМП-1 були вищими у пацієнтів з емфіземою [492]. Вміст IgE, МПП-9, ТІМП-1, ММП-9/ТІМП-1 в сироватці крові був вищим у хворих на БА порівняно з контролем. Під час загострення рівень ММП-9 і відношення ММП-9/ТІМП-1 були вірогідно вищими, але ТІМП-1 не демонстрував істотних змін порівняно із стабільним перебігом БА [335]. Підвищення експресії ММП-1 і ММП-9 виявлено в слизовій оболонці носової порожнини у хворих на БА із риносинуситом, що було асоційовано з терапевтичною резистентністю [202].

Дослідження біоптатів продемонстрували, що у хворих на БА були збільшена експресія ММП-9 і ММП-9/ТІМП-1, відкладення колагену III та V типів, тенасцину в базальній мембрані порівняно із контролем. Крім того, було виявлено, що концентрація ММП-9 і ТІМП-1 в мокротинні хворих на БА, а також ММП-9/ТІМП-1 були збільшені та пов'язані з обструкцією повітряного потоку. Підвищення рівня ММП-9 у мокротинні та КВП пов'язане з падінням $ОФВ_1$ і з тяжкістю БА. Встановлено статистично значущу негативну кореляцію $ОФВ_1$ з ММП-9 і ТІМП-1 [335, 353], що свідчить про те, що більш виражена обструкція ДШ супроводжувалась вищим рівнем ММП-9. Встановлено статистично значущу негативну кореляцію між ПШВ і ММП-9, ТІМП-1 і ММП-9/ТІМП-1 [335]. Співвідношення ММП-9/ТІМП-1 у мокротинні та сироватці практично здорових осіб коливалось залежно від ФН, але не корелювало з ФЗД [76].

Рівні ММП-9 та ММП-9/ТІМП-1 в мокротинні у пацієнтів з тяжким перебігом БА, особливо з незворотною обструкцією ДШ, були вищими порівняно із таким у пацієнтів із оборотною обструкцією. Ці дані можуть

опосередковано вказувати на причетність ММП-9 до процесів ремоделювання ДШ у пацієнтів із тяжким перебігом БА, які мають фіксовану бронхіальну обструкцію. Zhang Y.Y. і ін. (2014) виявили, що базовий рівень ММП-9 в мокротинні хворих на БА з незворотною обструкцією ДШ був вищим порівняно з пацієнтами з оборотною та пацієнтами, які не мали обструктивних порушень [545].

Рівні сироваткової ММП-9 і співвідношення ММП-9/ТІМП-1 обернено пропорційно корелювали з товщиною стінки ДШ, ММП-9/ТІМП-1 корелювало позитивно з постбронхолітичними $ОФВ_1$ та ПШВ, а ТІМП-1 − позитивно з товщиною стінки [339], що оцінювалось за допомогою КТ [256, 542]. Це було пояснено абсолютним збільшенням ТІМП-1 чи його відносним надлишком над ММП-9 у ДШ хворих на БА.

Виявлено відсутність суттєвої кореляції між ММП-9, ТІМП-1, ММП-9/ТІМП-1 і IgE [335], що не узгоджується з попередніми дослідженнями, які передбачали, що IgE-тригерні реакції на інгаляційні алергени призводять до алергічного запалення і вивільнення ММП-9. Відсутність зв’язку вмісту ММП-9 з IgE може бути пояснена мультифакторністю загострення БА. Крім того, дослідження, проведені Barbaro M.P. і ін. (2014) в індукованому мокротинні показало, що ММП-9 була значно збільшена у хворих на тяжку БА порівняно з легкою та середньої тяжкості, а найбільші концентрації ММП-9 були у хворих на тяжку БА, які мали нейтрофільний тип запалення. Значні й позитивні асоціації між ММП-9 в КВП і відсотком нейтрофілів в мокротинні та тяжкістю перебігу пояснюють роль ММП-9 у запаленні ДШ. Концентрація ММП-9 позитивно корелювала з кількістю нейтрофілів у БАЛ. Таким чином, нейтрофіли продукують ММП-9 і пов'язані з важкими формами БА, зокрема, з неалергічною та стероїдорезистентною БА. При неалергічній БА епітеліальні клітини ініціюють запальний процес за допомогою вивільнення ІЛ-6, TGF-β та ІЛ-1β, що стимулює вироблення ІЛ-17 [197, 264]. ІЛ-17 стимулює рекрутування нейтрофілів та продукцію TGF-β, додатково посилюючи запальні реакції та ремоделювання ДШ [283]. Показано також, що фактори

ризику оточуючого середовища стимулюють продукцію білків ЕЦМ епітеліальними клітинами, ГМК та фібробластами ДШ, збільшення ГРБ [358, 381].

Основні механізми ремоделювання ДШ у хворих на БА із ожирінням ще недостатньо вивчені. Тим не менш, деякі дослідження показали, що ожиріння може сприяти виникненню БА та посилювати її тяжкість за рахунок різних механізмів, у тому числі стимуляції слабовираженого системного запалення та ремоделювання ДШ. Тому є важливим проведення подальших досліджень для визначення механізмів, що лежать в основі запалення та ремоделювання ДШ при БА, асоційованій із ожирінням. Дослідження даних механізмів в кінцевому підсумку допоможе змінити парадигму традиційної терапії на більш цілеспрямовані методи лікування хворих на дану коморбідність та зможе доповнити базисну терапію.

1.3.2. Місце трансформуючого фактора росту-β_1 у формуванні запалення та ремоделювання дихальних шляхів

БА – це складне хронічне запальне захворювання, у якому еозинофіли, Т-лімфоцити, макрофаги, опасисті клітини, нейтрофіли та епітеліальні клітини відіграють ключову роль у вивільненні клітинних медіаторів (цитокіни, хемокіни та фактори росту), які впливають на патогенез захворювання, що включає комплексну взаємодію між запаленням, гіперреактивністю та ремоделюванням ДШ [359, 423, 516]. Поряд із цим, ожиріння сприяє не лише виникненню БА, а і більш тяжкому перебігу захворювання та резистентності до базисного лікування. Зі збільшенням маси жирової тканини в організмі рівень прозапального та профіброзного TGF-β_1 зростає, що свідчить про ймовірну роль даного чинника в патогенезі БА, пов’язаної з ожирінням [516]. В експериментальних моделях ожиріння підвищена передача сигналу TGF-β_1 в бронхіальному епітелії викликала вивільнення медіаторів запалення та дисфункцію легень шляхом посилення фіброзу [380]. Дослідження сироваткової концентрації TGF-β_1 при ожирінні показали значно вищий його

рівень порівняно із пацієнтами з НМТ [366]. Ці результати доповнюють відомі механізми запалення, пов’язані з ожирінням та БА, та демонструють обтяжливу роль TGF-β_1 у розвитку та перебігу БА, асоційованої із ожирінням. Причому, підвищені рівні TGF-β_1 у сироватці, тканинах і БАЛ підвищуються при БА, причому, вони пов'язані із численними генетичними поліморфізмами [300, 423, 543].

Вміст TGF-β_1 зростає під впливом інгаляційних алергенів, які сенсибілізують дендритні клітини, проліферацію Th2-клітин і подальше вивільнення цитокінів (ІЛ-4, ІЛ-5 і ІЛ-13), що сприяє проліферації міофібробластів, гіперплазії ГМК ДШ шляхом викиду чинників росту (PDGF, TGF-β_1, EGF, IGF, FGF). Сенсибілізовані епітеліальні клітини також виділяють профіброзні медіатори (TGF-β_1, FGF, ендотелін), що контролюють хронічне запалення та стимулюють продукцію колагену, протеогліканів і глікопротеїнів, які викликають ремоделювання ДШ [47, 378, 380]. Це свідчить про те, що запальні та алергічні механізми індукують вивільнення TGF-ß$_1$. Підтвердженням цьому було також те, що надмірна експресія ІЛ-5 призводила до збільшення кількості еозинофілів, TGF-β_1, вмісту колагену та більш виражених фіброзних змін. І, навпаки, у ІЛ-5 – рецептор-дефіцитних мишей не визначались еозинофіли в ДШ і була знижена концентрація TGF-ß$_1$ із супутнім зниженням фіброзних змін. ІЛ-13 також індукує експресію TGF-ß$_1$ через синергічні механізми, стимулює ММП- і TGF-β_1-залежним чином вироблення колагену І типу фібробластами ДШ [418, 514].

Дисрегульоване запалення призводить до структурних змін: втрати цілісності епітелію, потовщення базальної мембрани, субепітеліального фіброзу, гіперплазії слизових залоз та келихоподібних клітин, гіпертрофії ГМК та підвищення васкуляризації ДШ. TGF-ß$_1$ є промоутером генів-мішеней, включаючи фактор росту сполучної тканини, α-актин ГМК, колаген та інгібітор активатора плазміногену, бере участь у трансформації епітелію, субепітеліальному фіброзі, ремоделюванні ГМК ДШ, мікросудинних змінах та продукції слизу [47, 372, 380, 384, 385, 516]. Окрім того, доведена подвійна

роль TGF-β_1, що включає поряд із ремоделюванням участь в імунній відповіді [423].

У контексті БА TGF-ß$_1$ залежно від шляху активації індукує як анти-, так і проапоптотичні ефекти в епітеліальних клітинах ДШ, а TGF-β-індукований апоптоз призводить до порушення процесів регенерації, активації запалення і ремоделювання в підслизовій оболонці бронхів [380, 406].

TGF-β_1 впливає на субепітеліальний фіброз ДШ шляхом збільшення осадження колагену I та III типів, фібронектину та протеогліканів, індукції диференціювання фібробластів в міофібробласти, посилення їх проліферації. Крім того, TGF-ß$_1$ індукує експресію ММП і ТІМП-1, які є основними регуляторами ЕЦМ, а також регулює субепітеліальний фіброз шляхом активації передачі сигналів через Smad7-шлях, що призводить до транскрипції білків ЕЦМ. TGF-β може також сприяти фіброзу опосередковано, викликаючи продукцію інших медіаторів фіброзу, таких як ІЛ-6, що індукує синтез колагену, ТІМП, вивільнення еотаксину, алергічну запальну відповідь ДШ та відіграє важливу роль в продукції і секреції ММП-9, фактора росту ендотелію судин, що посилює ангіогенез та проникливість судин, перибронхіальний фіброз, тяжкість перебігу БА [218, 384, 385, 418, 514].

Встановлено, що у хворих на БА є статистично значима кореляцію між кількістю фібробластів і експресією TGF-β_1, між товщиною субепітеліального колагену і частотою загострень, а також – із ГРБ. Ці дані свідчать про те, що потовщення субепітеліального шару при БА відбувається через збільшення кількості фібробластів, а товщина субепітеліального колагену пов'язана зі збільшенням бронхіальної чутливості, частотою загострень [361]. TGF-β сприяє посиленню проліферації ГМК через MAPK-шлях і підвищення регуляції $\alpha5\beta_1$-рецептора інтегрину, регулює експресію ММП і ТІМП у ГМК [524, 544].

ГРБ, запалення та ремоделювання є характерними ознаками БА та ожиріння. Дослідження з’ясували зв’язок між ГРБ та ожирінням і встановили, що ГМК ДШ хворих на ожиріння зберігали гіперреактивний фенотип in vitro

[363]. Дослідження Ojiaku та ін. (2017, 2018) показали, що TGF-β_1 підсилює процеси збудження та скорочення у ГМК людини, сприяє ГРБ Smad3-залежним шляхом. Підвищення TGF-β_1 може забезпечувати зв'язок між ожирінням і посиленою ГРБ [359, 361]. Вивчені профіброзні та імуномодулюючі функції TGF-β_1, пов’язані з ожирінням, свідчать про те, що аналогічні механізми можуть мати місце при БА, пов’язаній з ожирінням.

Експериментальні дослідження дали стверджуючі результати щодо ролі TGF-β_1 у ГРБ, пов’язаній із ожирінням. Встановлено, що миші з ожирінням, сенсибілізовані алергенами, продемонстрували підвищення базового рівня TGF-β_1 у легеневій тканині та БАЛ порівняно із худими мишами. Введення антитіл проти TGF-β_1 послаблювало ГРБ, що супроводжувалося зменшенням запалення ДШ та периваскулярного фіброзу [380]. Це підтверджує уявлення про те, що TGF-β_1 має зв’язок із вихідною ГРБ, спричиненою ожирінням, проте ГРБ, спричинена лише алергеном, включає інші механізми, які потенційно переважають роль TGF-β_1.

TGF-β_1 сприяє ремоделюванню ДШ за допомогою різноманітних механізмів, включаючи індукцію Treg-клітин і пов’язану з ними експресію мРНК foxp3 [203, 522, 544]. Ожиріння зменшує кількість циркулюючих і резидентних клітин foxp3 Treg, що посилює запалення ДШ [406].

TGF-ß$_1$ є плейотропним та багатофункціональним фактором росту, основним регулятором імунних реакцій, що спричиняють фіброз, відіграє ключову роль у запаленні, діючи як сильний фактор хемоатракції, викликаючи накопичення макрофагів і гранулоцитів, і, як активатор для різних запальних клітин. Експресія TGF-β_1, як Th2 клітинного медіатора, підвищена при БА. Продукція TGF-β_1 підвищується як структурними, так і запальними клітинами, отриманими із ДШ хворих на БА, і індукується прозапальними сигнальними шляхами, включаючи активацію NF-κB. Це сприяє рекрутуванню імунних клітин, таких як еозинофіли, нейтрофіли, макрофаги, опасисті клітини та фібробласти, індукції запалення та подальшого фіброзу легень. TGF-β_1, у свою чергу, індукує вироблення ІЛ-8, експресію циклооксигенази-2 і

утворення простагландину-2 у ГМК ДШ. Поряд зі збільшенням продукції запальних цитокінів і медіаторів, TGF-β_1 також є потужним хемотаксичним цитокіном, що індукує міграцію Т-лімфоцитів і моноцитів під час запалення in vitro. Незважаючи на те, що TGF-β_1 індукує запалення, дослідження також показують, що навіть без значного запалення ДШ метахолін може підвищити рівень біомаркерів, пов'язаних з їх ремоделюванням. Тобто, TGF-β_1, незалежно від запальної реакції ДШ, може викликати їх ремоделювання [423, 516]. В експериментальній моделі алергічної БА спостерігали збільшення експресії TGF-ß$_1$ під впливом експозиції забрудненого повітря та сигаретного диму, яка підвищувала антиген-індуковану активацію опасистих клітин за допомогою TGF-β/Smad сигнальних шляхів, а також була потужним стимулятором вивільнення ІЛ-18 з легеневих макрофагів. Це сприяло активації прозапального каскаду при БА, підсиленню ремоделювання ДШ через продукцію TGF-ß$_1$ [259].

TGF-β_1 модулює синтетичні та секреторні функції структурних клітин, включаючи епітеліальні клітини, міоцити і фібробласти, індукує мРНК і колаген I і IV типів у легеневих фібробластах, сприяючи субепітеліальному фіброзу та відкладенню ЕЦМ [418**]**. TGF-β_1 також сприяє ремоделюванню ДШ, потужно індукуючи трансформацію фібробластів в міофібробласти, збільшуючи відкладення ЕЦМ і подовжуючи тривалість життя міофібробластів [178, 468, 514].

У міру розвитку патологічного процесу в ДШ істотно знижується пластичність системи зовнішнього дихання: формується еластична деструкція паренхіми, що призводить до зменшення пружності легені. Як показали дослідження, TGF-β-опосередкована проліферація колагену, фібронектину, що відбувається внаслідок запалення бронхів, істотно змінює механічні властивості, формуючи незворотний компонент обструкції. При легкій та середньої тяжкості БА такі зміни частково зворотні, однак при тяжкій БА стають незворотними. Підтвердженням цього є зниження відповіді на бронходилататори за рахунок надлишкової продукції TGF-β_1, здатного

змінювати низькорівневу регуляцію β_2-АР у хворих на БА і сприяти зниженню реакції на β_2-агоністи. Окрім того, індукована TGF-β_1 гіперплазія ГМК і ремоделювання ДШ модулюються зміненим метаболічним статусом при ожирінні у хворих на БА [360, 514], що потребує подальших досліджень TGF-β-залежних механізмів при БА, асоційованій із ожирінням, і допоможе знайти нові терапевтичні цілі для профілактики та лікування. Вміст TGF-β_1 був вищим у дітей із БА та ожирінням порівняно із дітьми з БА та НМТ [307].

Оцінка корисності визначення у сироватці крові TGF-β_1 в якості неінвазивного маркеру ремоделювання ДШ у хворих на БА та зв'язку між його вмістом і контролем, тяжкістю і тривалістю захворювання показало, що рівень TGF-β_1 у сироватці був вищим у хворих на БА, ніж у контролі, у хворих з неконтрольованою БА порівняно з контрольованою ($p < 0,001$); у хворих із тяжким перебігом і середньої тяжкості порівняно з легким ($p < 0,000$), а у пацієнтів з тривалістю захворювання більше 5 років порівняно з тривалістю менше 5 років [353]. Встановлено кореляцію між вмістом TGF-β_1 та контролем БА [369], тяжкістю захворювання [302]. Це дозволяє, на думку автора, розглядати сироватковий вміст TGF-β_1 в якості неінвазивного маркеру ремоделювання ДШ, вираженості порушень ФЗД, тяжкістю та контролем БА. Проте в іншому дослідженні порівняння рівнів TGF-ß$_1$ у сироватці хворих на атопічну та неатопічну БА із стабільним перебігом та у здорових не виявило відмінностей [122].

TGF-β секретується багатьма типами клітин, включаючи еозинофіли, макрофаги, фібробласти, ендотеліальні клітини та ГМК судин, епітеліальні клітини [279, 439, 516]. Еозинофіли, як основне джерело TGF-ß$_1$ у біоптатах бронхів хворих на БА, відіграють важливу роль у їх ремоделюванні, стимулюють епітеліальні клітини до продукції медіаторів, включаючи TGF-β_1. Встановлено, що тяжкість БА пов'язана з експресією TGF-ß$_1$ і наявністю у підслизовій еозинофілів. Так, 65 % TGF-ß мРНК-позитивних клітин у бронхіальних біоптатах хворих на важку БА становлять еозинофіли, серед яких 75 % були позитивними на мРНК TGF-ß$_1$ [197, 320]. Крім того,

встановлено, що майже всі клітини, позитивні на мРНК TGF-ß$_1$ при БА, були еозинофілами, сильну кореляцію між кількістю мРНК-позитивних TGF-ß$_1$ клітин базальної мембрани та ступенем еозинофілії, а також – значно вищий рівень експресії TGF-ß$_1$ у хворих на помірну та тяжку БА порівняно з легкою [218, 279, 489]. Таким чином, при БА існує сильна кореляція між експресією TGF-β_1, кількістю еозинофілів та тяжкістю перебігу. Високий рівень TGF-β_1 у тканинах біоптатів легенів пов'язаний з ремоделюванням ДШ і зниженням ФЗД [47]. Крім того, періостин, як фактор індукції вивільнення TGF-β_1, негативно корелював із ОФВ$_1$%, а TGF-β_1 – із значенням PC20 метахоліну [100].

Алерген-активовані еозинофіли збільшують експресію генів декількох компонентів сигнального канонічного (Smad-залежного) і неканонічного шляхів TGF-β в ГМК та легеневих фібробластах, що призводить до транскрипції цитокінів, синтезу білків ЕЦМ та полімеризації актину [217, 216].

Еозинофілія корелювала з фіксованою бронхіальною обструкцією, частотою загострень, госпіталізацій і підвищенням частоти інтубацій. Ці дані були додатково підтверджені тим, що у ІЛ-5-нокаутованих мишей хронічна алергенна провокація супроводжувалась зниженням кількості TGF-β_1-позитивних клітин в перибронхіальній ділянці та зниженням експресії TGF-β_1 у легенях. У ІЛ-5-дефіцитних мишей виявлено низьку еозинофільну інфільтрацію, зниження експресії TGF-β_1 і сповільнення ремоделювання ДШ [424]. Це доводить те, що еозинофіли є важливим джерелом TGF-β_1 в легенях пацієнтів із БА, і можуть відігравати певну роль у ремоделюванні ДШ.

Комплексний підхід до вирішення проблем регуляції запалення, міграції клітин і ремоделювання ДШ у хворих на БА у поєднанні із ожирінням має важливі патофізіологічні та клінічні наслідки, які повинні бути визнані в контексті нової терапії БА, орієнтованої на різні типи запалення. Хоча накопичення доказів вказує на потенційну роль TGF-ß$_1$ у патогенезі БА, залежність його вмісту від маси тіла хворих, це питання щодо патофізіологічної та клінічної його ролі є недостатньо вивченим. Тому

доцільним є визначення вмісту TGF-β_1 із урахуванням фенотипу захворювання, наявності ожиріння, особливо, віку виникнення БА, її тривалості, рівня контролю захворювання, типу запалення у бронхах. Це дозволить поглибити наше розуміння ролі TGF-β_1 у патофізіології БА із ожирінням та різним віком дебюту, а також служитиме підґрунтям для розробки модифікованих методів лікування задля попередження виникнення ремоделювання ДШ та його гальмування. Зважаючи на відсутність досліджень з вивчення вмісту TGF-β_1 у хворих на БА, асоційовану із ожирінням, залежно від віку її дебюту, важливим є диференційований підхід із урахуванням фенотипу захворювання.

1.3.3. Недостатність вітаміну D у хворих на бронхіальну астму із ожирінням: зв'язок із запаленням і ремоделюванням дихальних шляхів

Відомо, що, як ожиріння, так і дефіцит вітаміну D, пов’язані з посиленням симптомів БА у дітей і дорослих, що і зумовило інтерес до вивчення цієї проблеми. Ожиріння пов’язане не лише із збільшенням системних прозапальних медіаторів (С-РБ, ФНП-α, TGF-β, лептин та ІЛ-6), а із зниженням рівня вітаміну D, який є плейотропним медітором [38, 43, 184]. Вітамін D, крім участі у метаболізмі кальцію та кісткової тканини, пов'язаний із різними фізіологічними функціями організму. Він може посилювати вироблення протимікробних пептидів, таких, як кателіцидин і β-дефензин, і запобігати ГРВІ, яка є пусковим фактором виникнення та загострення БА. Рецептор вітаміну D виявляється у всіх тканинах, включаючи антигенпрезентуючі клітини, такі як альвеолярні макрофаги, дендритні клітини, бронхіальні епітеліальні клітини, легеневі фібробласти, в жировій тканині. [115, 184, 365, 377].

Експериментальні дослідження in vivo показали, що дефіцит вітаміну D посилює еозинофільне запалення зі збільшенням кількості CD3+ CD4+ T1ST2+ Т-хелперів та зниженням CD4+ ІЛ-10+ регуляторних Т-клітин [499]. Вітамін D має протизапальні властивості [365], модулюючи різні імунологічні

шляхи при гетерогенних ендотипах БА, регулюючи функції лімфоцитів, опасистих, антигенпрезентуючих та структурних клітин, послаблюючи надмірні запальні реакції [143, 222, 378, 393]. Доведено, що вітамін D зменшує запалення також за допомогою інгібування активації передачі сигналу NF-κB, фосфорилювання p38 MAP-кінази та активності макрофагів, B-клітин, T-клітин, нейтрофілів, дендритних і опасистих клітин [365]. Вітамін D діє через зв’язування з його рецептором, експресію якого та експресію прозапальних цитокінів посилює жирова тканина [223]. Вітамін D і його дія через рецептор вітаміну D може мати позитивний вплив на запалення ДШ і БА, особливо, в осіб із надмірною вагою. У сукупності ці дослідження сприяли зростанню інтересу до потенційної ролі дефіциту вітаміну D як у виникненні БА, так і застосування його добавок у її лікуванні, особливо, в осіб із ожирінням.

В експериментальній моделі ожиріння встановлено знижену експресію 25(OH)D і його рецепторів, активацію РААС, патологію легенів − збільшення кількості макрофагів, посилення експресії TGF-β_1, ІЛ-1β, ІЛ-6, ГРБ і фіброзу легенів [184]. Таким чином, дефіцит вітаміну D тісно пов'язаний з ожирінням і може сприяти посиленню ГРБ та розвитку фіброзу легень.

Механізмами зниження рівня вітаміну D при ожирінні є його секвестрація та розподіл у великій масі жирової тканини. Крім того, ожиріння сприяє зниженню експресії CYP2R1, печінкової 25-гідроксилази, що може сприяти дефіциту 25(OH)D [184, 329, 414]. Дефіцит вітаміну D, поряд із надмірною активацією ренінангіотензинальдостеронової системи (РААС), сприяє збільшенню експресії TGF-β_1, що індукує фіброз легень [443]. Декілька інших досліджень також продемонстрували тісний зв’язок між дефіцитом вітаміну D і посиленою експресією TFG-β_1 [285, 509]. Ці результати свідчать про зв’язок між дефіцитом вітаміну D, надлишковою експресією TGF-β_1 та розвитком фіброзу легень. Однак детальний механізм того, як вітамін D послаблює передачу сигналу TGF-β_1 невідомий. Відомо, що він знижує проліферацію легеневих фібробластів, стимульовану TGF-β_1, і зменшує продукцію фібробластів, колагену, фібронектину, а − також опосередковану

TGF-β_1 епітеліально-мезенхімальну трансформацію. Вітамін D та активація його рецептора D може пригнічувати експресію гена TGF-β_1 різними механізмами [184]. Рецептор вітаміну D зв'язується з фосфорильованим Smad2/3 [509] і блокує Smad3-залежну транскрипцію відповідних численних генів [285].

Низкою досліджень встановлено зв'язок між ожирінням і низьким вмістом вітаміну D та потенційну роль ожиріння у погіршенні його засвоєння. 79 % дітей із ЗМТ та 86 % дітей з ожирінням відповідали критеріям недостатності вітаміну D [329]. Поширеність дефіциту вітаміну D була на 35 % вищою в осіб із ожирінням порівняно з НМТ і на 24 % вищою, ніж при ЗМТ [388]. Епідеміологічні дослідження показали низькі рівні 25(OH)D у сироватці крові хворих на важкокурабельну та неконтрольовану БА, які не залежали від маси тіла. У дослідженні Ramadan A. (2023) показано нижчий рівень вітаміну D у сироватці крові в усіх пацієнтів із БА, ніж у контролі ($p = 0,005$)[403]. У дослідженні Mehradi S. (2022) серед хворих на БА 35,2 % мали достатній рівень, 33,3 % − недостатній, а 31,5 % − дефіцит вітаміну D [322]. Встановлено позитивну кореляцію між недостатністю вітаміну D (рівень 25(OH)D у сироватці крові менше 30 нг/мл) і клінічними проявами БА, а також − зв'язок із загостреннями БА у дітей та дорослих [59, 187]. Плюрипотентний вплив вітаміну D на імунні клітини може частково пояснити зв'язок між дефіцитом вітаміну D і низьким контролем БА. Недостатність вітаміну D була значною мірою пов'язана з частотою тяжких загострень у дітей з неатопічною БА, що підтверджує роль вітаміну D у запаленні, яке не пов'язане безпосередньо з алергією. Зв'язок між рівнем IgE в сироватці крові та вітаміном D був встановлений у дослідженні Mohammadzadeh I. (2020), де було виявлено, що тяжкість загострення та вміст IgE в сироватці крові обернено корелюють з рівнями вітаміну D [340]. Виявлено, що 35% дітей з легкою та помірною БА мали недостатній рівень вітаміну D, а дефіцит вітаміну D (рівень менше 20 нг/мл) був пов'язаний з ризиком її розвитку [464]. У дослідженнях Han Y.Y. (2017) і O'Sullivan B.P. (2021) виявлено низький рівень вітаміну D у дітей з БА

та у дітей з ожирінням [187, 365]. Аналіз у великій вибірці дорослих британців зв'язку між рівнем вітаміну D, БА, ФЗД, частотою госпіталізацій також показало, що концентрація вітаміну D позитивно корелювала з $ОФВ_1$, ФЖЕЛ. Дефіцит вітаміну D був асоційованим із більш високим ризиком БА та симптомів, а також − з нижчою ФЗД [323, 547]. Зв'язок дефіциту вітаміну D був пов'язаний із зниженням легеневої функції у дітей із ожирінням і в інших дослідженнях [187, 275]. Так, Bose S. і ін. (2019) виявили зв’язок між забрудненістю повітря, БА та рівнем вітаміну D у дітей із ожирінням та пом'якшення наслідків цього впливу при більш високих рівнях 25(OH)D у сироватці крові [74]. Проте дослідження Reinehr T. (2018) заперечило зниження рівня вітаміну D у дітей із БА та ожирінням [410].

Прозапальне середовище є добре відомим стимулом експресії TGF-β_1. При ожирінні адипоцити та макрофаги виділяють прозапальні цитокіни, що здатні індукувати запальні легкої інтенсивності ураження легенів зі значним збільшенням ГРБ і кількості макрофагів у БАЛ. Деякі клінічні дані свідчать про те, що вітамін D може захищати від експресії прозапальних цитокінів [38, 43, 142].

В експериментальному дослідженні in vivo TGF-β_1 активував та сприяв проліферації альвеолярних макрофагів. Застосування вітаміну D пригнічувало експресію TGF-β_1 і пов’язаних маркерів ЕЦМ, зменшувало рівні прозапальних цитокінів, запальних макрофагів і нейтрофілів у БАЛ, ГРБ, таким чином, підтримуючи плейотропні дії вітаміну D. Hu G. та ін. (2019) також повідомили, що вітамін D може пригнічувати розвиток емфіземи легень шляхом підтримки гомеостазу альвеолярних макрофагів [201].

Дефіцит вітаміну D активує РААС із підвищенням рівнів реніну та ангіотензину-2 і може сприяти фіброзу в легенях та інших органах [377,380]. Shi Y. et all. (2017) також показали, що дефіцит вітаміну D надмірно активує РААС і підвищує експресію TGF-β_1, що призводить до ремоделювання ДШ [443]. Встановлено також, що профіброзні ефекти хронічного дефіциту вітаміну D у легенях можуть бути захищені блокаторами РААС. Блокування

TGF-β_1 моноклональним антитілом послаблює експресію ангіотензину-2, який відіграє ключову роль у експресії TGF-β_1. Вітамін D, у свою чергу, знижує підвищені рівні реніну та ангіотензину-2 у легенях і сироватці крові [377, 380].

Крім того, вітамін D також може бути пов'язаний із незалежним від TGF-β шляхом ослаблення фіброзу легень. Відомо, що низькі рівні 25(OH)D були пов'язані зі збільшенням маркерів окисного стресу та запалення у дітей [365]. Wang Z. et all. (2018) повідомили про захисну роль добавок вітаміну D у моделі БА з овальбуміном через регуляцію антиоксидантного шляху [509]. Таким чином, запобігання ремоделювання ДШ вітаміном D може здійснюватись TGF-β-залежним/чи -незалежним шляхами ослаблення фіброзу легень і запалення.

Враховуючи високу поширеність дефіциту вітаміну D у хворих на БА та ожиріння, слід його враховувати при лікуванні БА, проте оптимальний рівень вітаміну D у сироватці для таких пацієнтів невідомий [365]. Ендокринне товариство визначає дефіцит вітаміну D як рівень 25(OH)D менше 20 нг/мл, а недостатність − від 21 до 29 нг/мл, але оптимальна концентрація вітаміну D для імунної регуляції та підтримки імунологічного гомеостазу не визначена. Згідно сучасних рекомендацій слід підтримувати рівень 25(OH)D на рівні більше 30 мкг/л, враховуючи його плейотропну функцію [394]. Необхідні подальші дослідження для визначення оптимальної концентрації вітаміну D у сироватці крові у пацієнтів із БА та ожирінням. Оскільки дані про фармакокінетику вітаміну D в осіб із ожирінням відсутні, це зумовлює актуальність вивчення даної проблеми у лікуванні хворих на БА, пов'язану з ожирінням.

Дослідження, яке порівнювало біодоступність вітаміну D у дорослих з НМТ та з ожирінням, пояснювало зниження рівня вітаміну D відкладенням його у жирових депо [365]. Результати Zhu Y. (2022) вказують на потенційний позитивний вплив дефіциту вітаміну D у сироватці крові на виникнення БА та контроль, але не на частоту госпіталізацій [547].

Вітамін D позитивно впливає на відповідь на стероїди у хворих на тяжку БА, зменшуючи гормонорезистентність, посилює антимікробний захист, попереджуючи загострення БА, спричинені інфекцією. Результати рандомізованих контрольованих досліджень показують суперечливі результати щодо ефективності застосування вітаміну D при БА, проте більшість із них стверджують його корисність та важливість для оптимізації комплексної терапії [393]. В експериментальному дослідженні монотерапія будесонідом або кальцитріолом пригнічувала високу експресію колагену типу I та посилювала низьку експресію Smad7, а при комбінованому лікуванні спостерігалась синергетична дія на ремоделювання ДШ [400]. Одночасне застосування будесоніду та кальцитріолу більше сприяло посиленню експресії рецептора вітаміну D у фібробластах бронхів людини, ніж лише кальцитріолу. Експресія колагену типу I у групі комбінованого лікування була значно нижчою, ніж у групі лікування кальцитріолом. Таким чином, кальцитріол може посилювати експресію рецептора вітаміну D у бронхіальних фібробластах людини та гальмувати ремоделювання ДШ, а будесонід може регулювати експресію рецептора вітаміну D у бронхіальних фібробластах людини та посилювати інгібуючу дію кальцитріолу на ремоделювання ДШ [524].

Добавки вітаміну D знижують експресію TGF-β_1 та прозапальних цитокінів, ГРБ, гальмують розвиток фіброзу легень і можуть мати терапевтичний потенціал при БА з ожирінням [184]. Попередні дослідження показали, що вітамін D може запобігти збільшенню експресії TGF-β_1 і фіброзу легень [285]. Дослідження J.-W. Park (2019) встановило, що добавка вітаміну D може запобігти прояву пов'язаного з ожирінням фіброзу легень та ГРБ за рахунок гальмування експресії PAAC і TGF-β_1 в мишачій моделі дефіциту вітаміну D [378]. Механізм того, як вітамін D послаблює передачу сигналів TGF-β_1, залишається незрозумілим. Однак, оскільки рецептор вітаміну D може негативно регулювати профібротичні ефекти передачі сигналів TGF-β_1 шляхом інгібування фосфорильованого Smad-2/3, додавання вітаміну D може

запобігти фіброзу легень. Вітамін D також посилює регуляторний Т-клітинний імунітет, пригнічує запалення, індуковане Th1- і Th2-клітинами [377]. Експериментальні дослідження in vivo показала, що додавання вітаміну D знижує активність еозинофільного запалення зі зменшенням кількості CD3+ CD4+ T1ST2+ Т-хелперів та зростанням CD4+ IL-10+ регуляторних Т-клітин [499]. Ці результати привели до багатьох рандомізованих клінічних досліджень з вивчення ефективності додавання вітаміну D у пацієнтів із БА та з його дефіцитом, проте отримано суперечливі результати [48, 145, 222, 393].

Імуногістохімічні дослідження у тварин із ожирінням та дефіцитом вітаміну D показало наявність перибронхіального та периваскулярного фіброзу, підвищену експресію мРНК віментину, Е-кадгерину, N-кадгерину, колагену I і III типів, фібронектину в гомогенатах легенів, TGF-β_1 в епітелії бронхів, яка пригнічувалась його додаванням [184]. Отже, є гістохімічне підтвердження того, що добавки вітаміну D можуть послабити спричинений ожирінням фіброз легень.

Визнання зв’язку між низьким рівнем вітаміну D і захворюваністю на БА призвело до зростаючого інтересу до оцінки впливу добавок вітаміну D на результати лікування у дітей і дорослих [89, 182, 222], враховуючи, що БА та ожиріння пов’язані із запаленням і зниженням рівня 25(OH)D у сироватці крові. Дослідження з додавання вітаміну D ускладнюється тим, що рівень 25(OH)D, який може полегшити симптоми БА та інші екстраскелетні прояви невідомий. Внутрішньоклітинні рівні 1,25(OH)D можуть бути вищими для досягнення протизапальних ефектів, ніж ті, які необхідні для кісткової тканини. Дані щодо дорослих показують, що рівень 25(OH)D у сироватці крові вищий 38 нг/мл знижує ризик ГРВІ. Низка досліджень доводить, що рівні 25(OH)D у сироватці крові необхідні для досягнення бажаних позаскелетних і внутрішньоклітинних ефектів перевищують рекомендовані Ендокринологічним товариством (30 нг/мл). З цієї причини Litunjua A.A. (2017) передбачив, що для зниження регуляції запалення та захисту від інфекції може знадобитися рівень вітаміну D біля 40 нг/мл [296].

Існують дослідження, які свідчать про те, що контроль БА оптимізується при рівні 25(OH)D у сироватці крові ≥ 40 нг/мл. У дослідженні CAMP, яке включало понад 1000 дітей хворих на БА, ризик її загострень був обернено пов'язаний з рівнем 25(OH)D у сироватці крові. При цьому, найменший ризик спостерігався у пацієнтів з рівнями ≥ 40 нг/мл. У дослідженні VIDA (Vitamin D Add-on Therapy Enhances Corticosteroid Responsiveness in Asthma) було залучено понад 400 дорослих пацієнтів із БА, ожирінням та зниженими рівнями 25(OH)D у сироватці крові. Додавання вітаміну D (100 000 МО навантажувальної дози, а потім 4000 МО щодня) не змінило частоту загострень протягом перших 28-ми тижнів порівняно з плацебо, але спостерігалось покращення контролю БА. Застосування вітаміну D знижувало експресію гена мРНК TGF-β (p = 0,04) разом із покращенням контролю БА та спірометричних параметрів [403].

Мета-аналіз випробувань добавок вітаміну D у дітей хворих на БА виявив, що діти, які його отримували, мали меншу ймовірність загострення порівняно з дітьми, які отримували плацебо. Мета-аналіз індивідуальних даних пацієнтів із семи випробувань з додавання вітаміну D, включно з дітьми та дорослими, продемонстрував значне зниження частоти загострень БА, які вимагали лікування системними ГК, у тих, хто отримував добавки. Кокранівський огляд [314] підкреслює також зв'язок між БА та ожирінням, протизапальну дію вітаміну D і його терапевтичний потенціал у дітей з БА, пов'язаною з ожирінням. Проте цей огляд зазначає, що доза вітаміну D для використання у лікуванні хворих на БА, у тому числі, пов'язану з ожирінням, все ще не визначена [314].

Таким чином, наявні результати досліджень демонструють зв'язок між БА, ожирінням та дефіцитом вітаміну D. Доведена роль дефіциту вітаміну D у прогресуванні запалення та ремоделювання ДШ і його гальмівний вплив на ці процеси. Це заслуговує подальшого вивчення у хворих на БА із ожирінням з урахуванням різних фенотипів захворювання для досягнення оптимальних результатів їх лікування.

1.4. Лікування хворих на бронхіальну астму із ожирінням

Відомо, що фенотипи БА-ожиріння менш чутливі до іГК і тому доцільним є розробка нових шляхів лікування, включаючи модифікацію харчування, зниження маси тіла, використання нових нестандартних лікарських засобів [134, 154, 171]. У той час, як низкою досліджень доведена висока ефективність лікування хворих на БА іГК [128], то у хворих на БА-ожиріння вона нижча або відсутня [87, 177, 207, 305, 327, 386, 469, 475].

Оскільки ожиріння пов’язане з вищою активністю запального процесу [386, 469, 470], це відображається на результатах лікування. Останній мета-аналіз підкреслив, що пацієнти із БА-ожиріння мали вищу потребу в прийомі базисних препаратів [475], частіше вживали високі дози іГК [207, 305, 470]. При цьому, спостерігається нижча ймовірність досягнення контролю [142, 487] та менша тривалість контролю порівняно з пацієнтами з НМТ [221, 391]. Частковим поясненням цьому може бути стимуляція ІЛ-17 жирової тканини, що призводить до вивільнення прозапальних цитокінів, зниження співвідношення глюкокортикоїдних рецепторів GR-α/GR-β [45]. Резистентність до стероїдів у пацієнтів із ожирінням може бути безпосередньо пов’язана зі ступенем системного запалення, на що вказує зворотний зв’язок між С-РБ і GR-α; із зниженням рівня 25(OH)D у сироватці крові [459, 469]; нейтрофільним запаленням пов'язаним із збільшенням ІЛ-17, який асоціюється з нейтрофільозом мокротиння, гіршими показниками контролю та ФЗД [45, 437].

Прогнозування відповіді на іГК залежить від запального фенотипу: пацієнти з ожирінням і еозинофільним запаленням демонструють ефективну відповідь на іГК, тоді, як пацієнти з ожирінням із нейтрофільним запаленням – низьку [141, 146, 386, 475, 520].

Не зважаючи на те, що ожиріння пов’язане з підвищеною експресією 5-ліпоксигеназного шляху, більшим утворенням лейкотрієнів, роль антагоністів лейкотрієну, зокрема монтелукасту, у пацієнтів з ожирінням і БА обмежена. Монтелукаст був ефективним у пацієнтів із ранньою атопічною БА та

ожирінням [135], подовжував тривалість контролю [391], але, з іншого боку, іГК + БАТД та іГК сприяли вагомішому зменшенню симптомів, частоти використання БАКД та зростанню $ОФВ_1$ порівняно з монотелукастом [459].

Оскільки БА, пов'язана з ожирінням, включає принаймні два різні фенотипи, ефективність біологічних препаратів, як і ГК, також відрізняється. За останні роки для лікування БА з'явився їх широкий спектр: ома-, мепо-, рес-бенралізумаб і дупілумаб, але усі вищезазначені препарати гальмують Th2-тип запалення [82, 134, 152, 379, 383, 455], а для пацієнтів із нейтрофільною БА та ожирінням не застосовуються [154, 326, 327, 379]. На даний час тривають клінічні випробування тоцилізумабу у хворих на БА із ожирінням із підвищеним рівнем ІЛ-6 [176]. Нещодавно схвалений тезепелумаб, що спрямований на шлях стромального лімфопоетину тимуса, що знижує частоту загострень незалежно від кількості еозинофілів, що може свідчити про можливість його застосування у лікуванні хворих на БА із ожирінням і нееозинофільним запаленням [141, 242, 326, 526]. Проте дані про конкретну ефективність біологічних препаратів є обмеженими у пацієнтів із ожирінням. Біопрепарати, які вимагають дозування залежно від маси тіла, такі як омалізумаб і реслізумаб, можуть мати меншу користь у хворих на БА з ожирінням. Ретроспективний аналіз ефективності омалізумабу, показав, що пацієнти з БА та ожирінням порівняно із хворими з НМТ продемонстрували гірші результати [455]. Навпаки, дані щодо ефективності дупілумабу у хворих на БА з ожирінням є більш оптимістичними, але отримані результати також показали вищу його ефективність у пацієнтів з підвищеним рівнем еозинофілів у крові та FeNO [82]. Мета-аналіз усіх чотирьох досліджень фази IIb/III меполізумабу, в якому 32 % пацієнтів мали ожиріння, демонструє зниження частоти клінічно значущих загострень, покращення ЯЖ та контролю над БА незалежно від супутнього ожиріння [158].

Враховуючи відносно недавнє використання біологічних препаратів у лікуванні БА та сучасне розуміння гетерогенності фенотипів БА- ожиріння, з'ясування взаємодії між ожирінням і біологічними препаратами є важливим

напрямом для майбутніх досліджень. Поряд із цим, слід враховувати шляхи лікування, що включають модифікацію дієти та стилю життя [356, 367, 456], зниження маси тіла, у тому числі, за рахунок баріатричних втручань [195, 289, 490], використання нестандартних патогенетично обґрунтованих лікарських засобів, зокрема, гіпоглікемічних препаратів, вітаміну D і статинів [155, 411, 413].

Підсумовуючи вищенаведену інформацію, БА, асоційовану із ожирінням, слід розглядати як складне гетерогенне захворювання, яке потребує інтегрованого діагностичного та терапевтичного підходу, розробки біомаркерів для ідентифікації специфічних запальних патернів і застосування, відповідно, у поєднанні базисної терапії та нестандартних патогенетично обґрунтованих лікарських препаратів.

1.4.1. Маркери ремоделювання як потенційна терапевтична мішень

Сучасні рекомендації з лікування БА є низькоефективними щодо лікування хворих на БА із ожирінням і гальмування прогресування структурного ремоделювання ДШ. Рекомендації GINA спрямовані на контроль симптомів, мінімізацію ризику загострень і обмеження повітряного потоку [165]. Першою лінією фармакотерапії є низькі дози іГК у поєднанні із бронходилататорами. Однак на даний момент не існує фармакологічних методів лікування БА, які б сприяли гальмуванню ремоделювання ДШ [124, 132, 198, 298, 498]. Орієнтація на маркери ремоделювання в якості мішені лікування є актуальною проблемою у терапії БА, оскільки складність їх впливу та взаємодій до цих пір перешкоджає створенню конкретних ліків-кандидатів, орієнтованих на гальмування їх активності [204, 265, 360, 525, 402].

Бронхіальна термопластика – це немедикаментозний підхід, який є єдиним методом лікування, що безпосередньо спрямований на ремоделювання ДШ, покращує симптоми за рахунок зменшення надлишку ГМК ДШ, однак

залишається багато дискусійних питань щодо його корисності при тяжкій БА [477], оскільки має низку обмежень щодо застосування [96, 129, 265, 271, 272].

Результати численних досліджень показали вплив ГК у пацієнтів із БА: від часткового зменшення товщини ДШ до відсутнього та негативного ефекту [52, 80, 539]. Варіабельність клінічної відповіді на ГК зумовлена тим, що вони діють більше на запалення, ніж на ремоделювання тканин, а наявність вже бронхіальних структурних змін може пояснити їх обмежену клінічну відповідь [204]. Ремоделювання ДШ також може бути поясненням резистентності до лікування та потенційною майбутньою терапевтичною мішенню для пацієнтів з БА та з ожирінням, які характеризуються більш тяжкими симптомами та гіршим прогнозом [471, 548]. Низкою досліджень показано, що ГК впливають, як на запальні процеси, так і на процеси ремоделювання ДШ при БА, хоча їх вплив на ЕЦМ, ММП та ТІМП мало виражений [81] та залишається до кінця незрозумілим. Деякі дослідження показали, що іГК не впливають на активність ММП-9 [91], а окремі – зменшення концентрації ММП-9, ТІМП-1 [66].

Комбінація іГК та БАТД знижувала металопротеолітичну активність легеневих фібробластів людини, TGF-β_1-індуковану продукцію протеогліканів, проколагенового пептиду і біглікану, активність ММП-1, -2, -3, -9 і ТІМП-1, протидіючи виникненню фіброзу в ДШ [479]. Незважаючи на лікування іГК, активність ММП-9 у КВП була вищою, ніж у здорових [173] та не було асоціації між вмістом ММП-9 та дозуванням і тривалістю лікування іГК [122]. Враховуючи те, що численні дослідження показують, що лікування іГК мінімально впливає на товщину ретикулярної базальної мембрани, Hsieh A. (2023) рекомендує додаткові дослідження з визначення гетерогенності відповіді процесів ремоделювання ЕЦМ на дане лікування [198].

У хворих на тяжку БА, які отримують системні ГК $\Delta ОФВ_1$ тісно корелював із ММП-9/ТІМП-1 у сироватці крові, зокрема, низьке співвідношення ММП-9/ТІМП-1 було у пацієнтів з незначним або відсутнім поліпшенням $ОФВ_1$ [56]. Вміст ММП-9 у БАЛ не відрізнявся, а рівні ТІМП-1

були нижчими у пацієнтів із стероїдрезистентною БА порівняно із стероїдчутливою, що призводило до вищого співвідношення ММП-9/ТІМП-1. Лікування системними ГК індукувало мРНК ТІМП-1 в клітинах БАЛ пацієнтів із стероїдчутливою БА, але не у пацієнтів із стероїдрезистентною. Зворотність бронхіальної обструкції порушується у хворих на стероїдрезистентну БА і пов'язана зі зрушенням співвідношення ММП-9/ТІМП-1, викликаного нездатністю стероїдів підвищувати продукцію ТІМП-1 [56].

Встановлено, що М-холінолітики та БАТД в експериментальних моделях БА частково гальмують процеси ремоделювання ДШ [81, 347, 427]. Щодо АЛП, то більшість досліджень були експериментальними та продемонстрували деякі ознаки регресу ремоделювання: зменшення маси ГМК, товщини базальної мембрани, кількості кровоносних судин, гіперплазії келихоподібних клітин і відкладення колагену, завдячуючи пригніченню передачі сигналу TGF-β [206]. У поодиноких клінічних дослідженнях монтелукаст знижував рівень ТІМП-1 та еозинофілів у хворих на БА [472], зменшував масу ГМК, клітинність БАЛ [114], що підкріпляє гіпотезу про те, що він може модулювати процеси ремоделювання.

Показано, що моноклональні антитіла (мепо-, ома-, бенра- та реслізумаб, дупілумаб, тралокінумаб) лише частково обмежують ремоделювання ДШ (зменшують загальну товщину стінки ДШ і ретикулярної базальної мембрани, відкладення фібронектину) у хворих на тяжку БА із Th2 запаленням, і їх вплив потребує подальшого вивчення, особливо, у пацієнтів із ожирінням [93, 129, 131, 245, 321, 498, 534, 535].

Макроліди сповільнювали ремоделювання ДШ, посилюючи апоптоз ГМК у проксимальних і дистальних ДШ, аутофагію нейтрофілів, пригнічували вироблення ІЛ-8, ІЛ-6 в епітеліальних клітинах ДШ та проліферацію ГМК [123, 409, 506]. Проте сприятливий вплив макролідів на ремоделювання ДШ in vivo ще не підтверджено.

Крім традиційної концепції впливу на запальні реакції при БА, недавні дослідження підтверджують потенційну корисність блокаторів кальцієвих

каналів L-типу, які пригнічують проліферацію ГМК ДШ у пацієнтів із тяжкою БА [197, 198], агоністів рецепторів гіркого смаку, які сприяють розширенню бронхів, обмежують викликані алергенами запальні реакції, проліферацію ГМК та ГРБ in vitro та in vivo [51]. Синтетичні субстрати, направлені на сфінгозинкіназу 2 у ГМК сповільнюють потовщення ГМК ДШ [71, 209, 351]. Февіпіпрант знижує масу ГМК у пацієнтів з БА за рахунок зниження еозинофілії ДШ та рекрутування міофібробластів [429], але у 3-й фазі рандомізованого дослідження не виявлено покращення ФЗД [90]. Клінічні випробування тіазолідиндіонів показали, що розиглітазон може позитивно впливати на релаксацію ГМК та має на них антипроліферативну дію [209].

TGF-β_1 також розглядається як потенційна терапевтична мішень для уповільнення прогресування БА. В експериментальних дослідженнях було показано, що ГК мають певну гальмівну дію на експресію TGF-ß$_1$, що продемонструвало мінімальний вплив на процеси ремоделювання ДШ та на TGF-ß$_1$-опосередковані реакції при БА [174, 436]. Флютиказон та інгібітор тирозинкінази нілотініб в експериментальній моделі хронічної БА гальмували потовщення ГМК ДШ, але лише нілотиніб знижував TGF-β_1 у БАЛ та інгібував проліферацію фібробластів, пригнічуючи фіброзні зміни та зменшуючи осадження колагену [241].

Метилксантини удвічі знижували TGF-β_1-індукований перехід фібробластів у міофібробласти у пацієнтів із БА, що дозволяє розглядати їх перспективними антифібротичними препаратами [515].

Зважаючи на те, що основними механізмами, що лежать в основі участі TGF-β_1 у порушеннях, пов’язаних з ожирінням, є ремоделювання, фіброз і відкладення ЕЦМ, майбутні нові терапевтичні засоби можуть бути націлені на зниження активності сигнальних шляхів TGF-β_1 для покращення клінічного перебігу захворювань, асоційованих із ожирінням [516**].** Так, дослідження нових терапевтичних підходів щодо модуляції ремоделювання ДШ шляхом блокування активності TGF-ß$_1$ показують, що селективний інгібітор TGF-ß (SB-431542) гальмував фосфорилювання Smad3 та продукцію TGF-β_1-

індукованого колагену Iα1; антитіла, що блокують активність TGF-ß через phosho-Smad2 механізм, зменшували проліферацію ГМК і відкладення ЕЦМ, запобігаючи фіброзу легень, пригнічуючи рекрутмент моноцитів/макрофагів і зменшуючи кількість еозинофілів і лімфоцитів в ДШ [77]. Ресвератрол в експериментальній моделі хронічної БА продемонстрував ефективне пригнічення запалення та ремоделювання ДШ, зниження експресії TGF-β_1 через пригнічення сигналізації TGF-β_1/Smad в тканинах легень. Аптамер, націлений на DTA-64, та інгібітор Wnt DKK-1 і miR-181b-5p сповільнювали ремоделювання шляхом пригнічення сигнальних шляхів TGF-β_1/Smad, MAPK і PI3K, зменшення ММП-9 [221, 452, 453]. Остхол і діосцин гальмували активацію Smad2/3 і MAPK шляхів, пошкодження епітелію ДШ і субепітеліальний фіброз, викликані TGF-β_1 [221, 440]. Тетрандрин in vitro ефективно послаблював експресію ММП-9 і TGF-β_1, запалення, викликаного овальбуміном, і ремоделювання ДШ [292]. Низькомолекулярний інгібітор β-катеніну (ICG001) послабив профіброгенний ефект TGF-β_1, підвищував рівні протизапальних цитокінів (ІЛ-10, ІЛ-35), знижував рівень ММП-9, ММП-2, ІЛ-17 та Th2-клітин, що, у кінцевому результаті, гальмувало запалення та ремоделювання [205]. TGF-β_1-індуковане ремоделювання ДШ частково опосередковане hedgehog сигнальним шляхом, що також є багатообіцяючою терапевтичною мішенню у хворих на БА [465]. Кверцетин в експериментальних моделях інгібував TGF-β_1/Smad шлях [133]. Агоніст рецепторів, що активуються пероксисомним проліфератором, стимулював антифіброзну дію в моделі in vitro, що свідчить про його потенційну роль у розробці можливого нового терапевтичного підходу до лікування субепітеліального фіброзу [385]. Зважаючи на те, що ММП залучені до ангіогенезу та ремоделювання судин при БА, також вивчається їхній потенціал як терапевтичних мішеней у покращанні ангіогенезу [63, 277].

Терапія статинами є перспективною при лікуванні БА, пов'язаної з ожирінням, оскільки сприяє зниженню рівня лептину, кількості еозинофілів та нейтрофілів, відкладення колагену, сповільнення ремоделювання ДШ [46, 185,

439] (див. розділ 1.4.2). Вітамін D також пригнічує ремоделювання ДШ у хворих на БА із ожирінням, запобігаючи збільшенню експресії TGF-β_1, має синергічний ефект з протиастматичними препаратами [285, 378, 451] (див. розділ 1.3.3).

Підсумовуючи вищенаведене, слід зазначити, що лікувальні агенти, які знижують вміст ММП, ТІМП та TGF-β_1, і таким чином, послаблюють ремоделювання ДШ, можуть доповнити обмежений вплив базисної терапії ГК на ці процеси. Проте, доцільним є диференційований аналіз вмісту даних маркерів ремоделювання у хворих залежно від фенотипу захворювання, віку дебюту, тривалості захворювання, його контролю та відповіді на лікування. Оскільки порівняльне визначення залежно від наведених критеріїв дозволить віддиференціювати контингент хворих із високими їх рівнями та сприятиме удосконаленню, зокрема, персоніфікації лікування таких хворих.

1.4.2. Терапевтичні ефекти застосування статинів

Останнім часом велика увага приділяється вивченню впливу статинів, які, окрім ліпідознижувального ефекту мають плейотропну, антиоксидантну та імуномодулювальну дію. Механізми протизапальної дії статинів включають: зниження прозапальних цитокінів шляхом інгібування мРНК сигнальних шляхів; інгібування проліферації лімфоцитів шляхом зменшення рівнів цитокінів; посилення антиоксидантних ефектів шляхом інактивації реактивних форм кисню; посилення експресії ендотеліальної синтази оксиду азоту; зменшення проліферації ГМК [323, 348, 349, 422, 537].

Експериментальні дослідження з вивчення протизапальних та антиоксидантних ефектів статинів показали, що вони можуть бути корисними у лікуванні хворих на БА, однак клінічні дослідження продемонстрували суперечливі результати [79]. Так, вивчення антиастматичних ефектів інгаляційного пітавастатину порівняно із дексаметазоном показало зменшення алерген-індукованої чутливості ДШ, товщини бронхів та гіперплазії келихоподібних клітин, кількості еозинофілів і всіх запальних клітин,

підвищення відсотку CD4 + CD25 + Foxp3 + Т клітин, зниження вмісту ІЛ-4 та ІЛ-17 та підвищення ІФН-γ у БАЛ. Поряд із цим, встановлено, що ловастатин інгібував антиген-індуковану гіперчутливість ГМК бронхів, зменшував кількість запальних клітин в БАЛ і вираженість гістологічних змін, зумовлених впливом антигену, але не впливав на вміст IgE в сироватці крові та ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-13 у БАЛ. Розувастатин зменшував кількість нейтрофілів, еозинофілів, підвищував співвідношення Th1/Th2 [75, 262, 420, 421, 450, 519**].** Симвастатин із ГК посилював вироблення ІЛ-10 [310].

Механізм дії статинів полягає в тому, що вони інгібують мономерний GTP-зв'язувальний білок RhoA та його метаболіти, які беруть участь у агоніст-індукованій Ca^{2+} чутливості м’язів ДШ. Шлях RhoA/RhoA кінази у даний час досліджується як нова мішень для лікування ГРБ. Чисельні дослідження показали також гальмівний вплив статинів на інфільтрацію запальними клітинами ДШ [208, 262, 481], проліферацію ГМК, виділення медіаторів запалення – хемокінів, продукцію слизу епітеліальними клітинами, рекрутування еозинофілів, субепітеліальний фіброз, ГРБ, що зменшувало запалення та сповільнювало ремоделювання ДШ [431, 537**]**.

Симвастатин гальмував проліферацію ГМК шляхом сповільнення RhoA геранілгеранілювання, що відіграє важливу роль у скороченні ГМК [86]. Протизапальний ефект симвастатину реалізувався через підвищення вмісту індоламіну 2,3-діоксигенази та вивільнення ІЛ-10, модуляцію Т-клітин та пригнічення ІЛ-17-відповіді [309, 310], а також впливу на гіперпродукцію слизу, зокрема, – зменшення експресії основного муцин-продукуючого гена MUC5AC. Аторвастатин ослаблював ІЛ-13-індуковану експресію хемокінів (еотаксину, MCP-1, -2, -3) [537, 536] шляхом модуляції макрофагів [333, 334]. На відміну від аторвастатину, розувастатин гальмував проліферацію ГМК, що була індукована ейкозаноїдними агентами, та гальмував, як геранілгеранільовані, так і фарнезильовані білки, зменшував метаплазію слизової [86]. Статини пригнічували адгезію еозинофілів ДШ до міжклітинної молекули адгезії-1, знижували їх експресію та вивільнення ФНП-α, ІФН-γ, ІЛ-

12 [324, 420, 421, 449, 537, 536]. Відомо, що гальмування сигнального шляху NF-kB. Так, симвастатин гальмував рівень активованого NF-kB у запальних клітинах, що посилює апоптоз еозинофілів, а також їх рекрутування. Він також знижував рівень запальних клітин і еозинофілів в гострій та хронічній овальбумін-індукованій моделі БА, рівень ІЛ-4 та ІЛ-5 у БАЛ, ступінь запальної клітинної інфільтрації в легенях, що здійснювалось мевалонат-незалежним шляхом [536], а, зокрема, шляхом гальмування мітоген-активованих протеїнкіназ (ERK, JNK і p38), які відіграють важливу роль у патогенезі БА – запаленні та ремоделюванні ДШ. Аторвастатин модулював різні сигнальні шляхи, що регулюють запалення та проліферацію, сприяв зниженню кількості запальних клітин, макрофагів та еозинофілів, ІЛ-13 [333, 483, 441], гальмував ремоделювання судин [88], правастатин – алергічне запалення [276].

Статини уповільнювали проліферацію Th2-клітин, виділення Th2-цитокінів та ІЛ-17, який сприяє утворенню слизу та накопиченню нейтрофілів в алергічній моделі БА [420], знижували продукцію фібронектину та гальмували диференціацію фібробластів у відповідь на TGF-β_1 [433], зменшували загальну кількість лейкоцитів, нейтрофілів, еозинофілів, що не було пов’язано з його ліпідознижувальною активністю [333, 334, 420, 421].

Статини гальмували опосередковану TGF-β_2 регуляцію ММП-2 і ММП-9 шляхом інгібування сигнального шляху RhoA/ROCK [255]. Зважаючи на роль ММП в ремоделюванні ЕЦМ, ці результати підтверджують позитивний вплив статинів на процеси ремоделювання ДШ. Симвастатин знижував також активність ММП-9, гальмував запалення [447]. Дослідження впливу симвастатину на експресію ММП-8, ММП-9, ММП-12, ТІМП-1 і ТІМП-4 у тканинах легень щурів показало зниження вмісту нейтрофілів у БАЛ, але не кількості макрофагів, блокував регуляцію ММП-8 та -9, але не впливав на мРНК ММП-12, ТІМП-1 та ТІМП-4 [457]. Лікування статинами було пов'язане із зменшенням метаплазії слизової оболонки ДШ та процесів ремоделювання [450].

Терапія статинами є перспективною при лікуванні БА, пов'язаної з ожирінням, оскільки сприяє зниженню рівня лептину, кількості еозинофілів та нейтрофілів, відкладення колагену, сповільненню ремоделювання ДШ [185, 276, 420, 421, 439]. Зокрема, правастатин в експериментальній моделі БА із ожирінням ефективно усував структурні та клітинні зміни, включаючи потовщення бронхіального епітеліального шару та інфільтрацію еозинофілів та нейтрофілів у перибронхіальний простір; знижував рівні ІЛ-4, -5, і -17 в БАЛ, рівень сироваткового лептину [276]. У сукупності ці дослідження показують, що статини можуть бути потенційним терапевтичним засобом, який можна використовувати для зниження рівня лептину та відповідно зменшення запалення та ремоделювання ДШ у пацієнтів із БА та ожирінням.

Таким чином, дані експериментальних досліджень підтверджують важливу роль статинів у лікуванні БА, яка базується на гальмуванні рівня активованого NF-kB, адгезії та рекрутування еозинофілів і нейтрофілів, вивільнення фібронектину, індукцією апоптозу запальних клітин, зниженням вивільнення хемокінів, прозапальних цитокінів, ММП, продукції слизу епітеліальними клітинами ДШ, гальмуванням запалення та субепітеліального фіброзу та сповільнення ремоделювання.

Крім експериментальних досліджень, описаних вище, були проведені клінічні випробування, які продемонстрували суперечливі результати щодо ефективності статинів у хворих на БА [79, 411, 450]. Так, рандомізоване подвійне сліпе перехресне плацебо-контрольоване дослідження з вивчення впливу додавання 40 мг перорального аторвастатину протягом 8-ми тижнів до іГК у хворих на атопічну БА із легким та середньої тяжкості перебігом показало зниження абсолютної кількості макрофагів індукованого мокротиння, вмісту лейкотрієну В4 без поліпшення контролю БА [196]. Це дозволило зробити припущення про те, що статини недостатньо ефективні для короткочасної терапії астматичного запалення, а зменшення в мокротинні кількості макрофагів та лейкотрієну В4 вказує на їх протизапальну ефективність. Два інших клінічних випробування показали поліпшення

симптомів БА, ФЗД та зменшення еозинофілів мокротиння у хворих, які отримували статини [309, 310, 342]. У дослідженні Maneechotesuwan K. (2013) додавання симвастатину до інгаляційного будесоніду також сприяло зменшенню кількості еозинофілів мокротиння [309], а у дослідженні Moini A. (2012) – зниженню рівня еозинофілів крові та покращенню ФЗД [342]. 8-тижневе лікування 40 мг розувастатину зменшило периферичну еозинофілію, рівень загального IgE та маркерів запалення (ІЛ-6, ФНП-альфа) в індукованих зразках мокротиння, покращило показники ФЗД [362]. Статини зменшували також вміст запальних біомаркерів – високочутливого СРБ, ІЛ-6, ІЛ-8 і sCD14**,** секрецію білка-1 хемоаттрактанта моноцитів, що призводило до зниження рекрутування лейкоцитів під час запалення [422**],** поряд із вірогідним зменшенням метаболічних порушень і сповільненням ремоделювання судин, що пов'язано із зниженням рівнів прозапальних цитокінів [88, 422].

Мета-аналіз Silva D. (2012) показав, що використання статинів не пов'язане із значним поліпшенням контролю, ЯЖ, стероїд-спаринг ефектом [445]. Наступний мета-аналіз показав, що короткочасне лікування статинами не покращило ФЗД, контролю над симптомами, за винятком поліпшення ЯЖ та симптомів у курців із БА, але пов'язане із деякими локальними протизапальними ефектами в ДШ та із зменшенням відвідувань невідкладної допомоги, вживанням пероральних ГК та частоти госпіталізацій [475].

Монотерапія 40 мг аторвастатину сприяла зниженню концентрації CCL7, IL-12p70, sCD40L, FGF-2, CCL4, TGF-α та ММП-8 у мокротинні порівняно з плацебо, а у поєднанні із 400 мкг/добу беклометазону – зменшенню концентрації ММП-8, ІЛ-1β, ІЛ-10, ММП-9, sCD40L, FGF-2, ІЛ-7, G-CSF і CCL7 порівняно з монотерапією ІГК. Поліпшення показників ACQ та/або AQLQ на фоні лікування аторвастатином та іГК були пов'язані зі зменшенням рівнів G-CSF, ІЛ-7, CCL2 та CXCL8 [476]. Таким чином, короткочасне лікування аторвастатином самостійно або в комбінації з інгаляційним беклометазоном знижувало вміст прозапальних цитокінів мокротиння, хемокінів та факторів росту, які не реагували на монотерапію іГК

у курців із БА. Вплив статинів на маркери запалення та симптоми БА у хворих із перебігом середньої тяжкості та тяжким завдяки своїй протизапальній дії підтверджено і в дослідженні Nageeb E.S. (2019) [348].

Восьмитижневе вживання 40 мг на добу аторвастатину сприяло покращенню показника АСТ порівняно із плацебо [323]. Проведене дослідження з вивчення ефективності додавання статинів у хворих на БА, які отримували іГК, продемонструвало зниження частоти госпіталізацій/візитів за невідкладною допомогою з приводу БА [482], що підтверджує роль статинів у профілактиці загострень і контролі симптомів БА.

У наступних дослідженнях встановлено, що хворі на БА при додаванні статинів застосовували меншу кількість БАКД, мали меншу частоту візитів за невідкладною допомогою за рахунок БА, госпіталізацій, вживання системних ГК порівняно із хворими, які не застосовували статинів. Незважаючи на відсутність в окремих дослідженнях відмінностей за показниками спірометрії та пікфлуометрії, доведено кращий контроль БА за ACQ та зниження ризику загострень, що свідчить про позитивний вплив статинів на лікування БА [253, 506]. Проте в інших дослідженнях доводиться також і роль статинів щодо покращення ФЗД [444, 457].

Мета-аналіз Keeya Sunata (2022) 11 рандомізованих контрольованих та 8 обсерваційних дослідження продемонстрував під впливом статинів покращення показників АСТ, ACQ порівняно з плацебо, зменшення кількості звернень за невідкладною допомогою, пов’язаних з БА, медикаментів, необхідних для лікування БА, без суттєвих змін з боку ФЗД [458]. Ще один мета-аналіз підтвердив позитивний вплив статинів на клінічну симптоматику у хворих на БА за шкалою ACQ та АСТ, зниження СРБ у сироватці крові, кількості еозинофілів у мокротинні без покращання ФЗД [540]. Встановлено, що хворі на тяжку БА із ожирінням, які використовували статини, мали кращий контроль симптомів БА за АСТ порівняно з неспоживачами, але не було статистично значущих відмінностей у ФЗД, використанні ГК чи

бронходилататорів, периферичній еозинофілії між двома групами [537, 536]. Результати цього дослідження також показали, що пацієнти з тяжкою БА можуть отримати користь від додавання до лікування статинів. Оскільки дослідницька популяція була із ожирінням, то фенотип астма-ожиріння може бути об'єктом для подальших клінічних досліджень з оцінки безпеки та ефективності статинів при тяжкому перебігу БА. Sun S. і співавт. (2017) повідомили, що статини у хворих на БА із ожирінням знижували вміст лептину, покращували ФЗД та ЯЖ [457].

На думку Guerau-de-Arellano M. (2022) і Liang L. (2017), важливим є поєднання у хворих на БА, особливо із ожирінням, статинів із антитілами до ІЛ-17, що пригнічувало запалення ДШ і ГРБ, зменшувало кількість келихоподібних клітин і підвищувало рівень адипокіну [175, 287]. Alabed M (2022) демонструє, що сучасне базисне лікування БА має низьку ефективність щодо ремоделювання ДШ, а статини, які впливають на кілька механізмів, залучених до процесів запалення та ремоделювання, є потенційним терапевтичним варіантом для різних фенотипів БА. Необхідні подальші дослідження для оптимізації використання статинів для лікування БА, у тому числі, шляхом інгаляції [46].

Залучення статинів до лікування хворих на ХОЗЛ також забезпечило зниження частоти загострень, смертності від усіх причин, потреби у невідкладній допомозі та в інтубації під час загострення, рівня С-РБ, ІЛ-6 та сповільнення зниження ФЗД порівняно із плацебо [505]. Крім того, аторвастатин є більш ефективним порівняно із іншими статинами щодо зниження СРБ [303, 541]. На противагу даним результатам, когортне дослідження Smith M.C. (2021) показало, що використання статинів у хворих на ХОЗЛ не було пов'язане з меншим ризиком його загострень [449].

Таким чином, доведені плейотропні ефекти статинів, які демонструють протизапальний ефект шляхом зниження вмісту прозапальних цитокінів, хемокінів, еозинофілів, ММП, а також – сповільнюють ремоделювання ДШ, та, в кінцевому результаті, покращують симптоми та ЯЖ пацієнтів, знижують

частоту загострень та госпіталізацій з приводу БА. Важливим, на нашу думку, є визначення специфічних біомаркерів, які дозволили би визначити підгрупу хворих на статинчутливу БА, а також фенотип або субфенотип БА, для якого найбільш корисними можуть бути статини.

Наведені в цьому розділі дані опубліковані в таких працях:

1. Качковська ВВ, Ковчун АВ, Фадєєва ГА, Приступа ЛН. Gln27Glu та Arg16Gl поліморфізми гена β_2-адренергічного рецептора у хворих на бронхіальну астму і ожиріння. Астма та алергія. 2021;1:40-8. doi: 10.31655/2307-3373-2021-1-40-48.
2. Качковська ВВ. Матриксні металопротеїнази як маркери ремоделювання дихальних шляхів і потенційна терапевтична мішень у хворих на бронхіальну астму. Східноукраїнський медичний журнал [Інтернет]. 2021 [цитовано 2022 Січ 18];9(2):174-88. Доступно на: https://eumj.med.sumdu.edu.ua/index.php/journal/article/view/180 doi: 10.21272/eumj.2021;9(2):174-188.

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Матеріали дослідження

Дослідження проводилось у чотири етапи (див. підрозділ 2.2) протягом 2016 – 2020 рр. на базі пульмонологічного відділення Комунального некомерційного підприємства Сумської обласної ради «Сумська обласна клінічна лікарня». Обстежено 577 хворих на БА у віці 18 – 75 років, які мешкають у м. Суми та Сумській області, та звертались за консультацією у поліклініку закладу чи були госпіталізовані з метою верифікації діагнозу, виключення/підтвердження іншої бронхолегеневої патології та корекції терапії. Дослідження було схвалено Комісією з питань про дотримання біоетики при проведенні експериментальних та клінічних досліджень медичного інституту Сумського державного університету (Витяг з протоколу №3/2 від 26 лютого 2016 року).

Діагностику та лікування БА здійснювали на основі рекомендацій «Глобальної стратегії з лікування та профілактики бронхіальної астми" (GINA, перегляду 2016 – 2020) [163, 164, 165, 162, 166] та згідно з Наказом МОЗ України № 868 від 08.10.2013 року [36]. Ступінь тяжкості бронхіальної обструкції, її оборотність встановлювали за допомогою спірометрії з бронходилатаційним тестом згідно з керівництвом ATS і ERS [169], що дозволяло підтвердити діагноз БА. Ступінь тяжкості БА визначали залежності від наявності та частоти симптомів, ступеня бронхіальної обструкції та обсягу терапії, що потрібний для досягнення контролю.

Під час проведення обстеження хворих були враховані наступні показники: вік, стать, вік дебюту, антропометричні дані, тривалість захворювання, тяжкість перебігу, обсяг базисної терапії, рівень контролю захворювання та якість життя. Усі хворі отримували базисну терапію 2 – 5 ступенів згідно з Наказом МОЗ України № 868 від 08.10.2013 р. «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Бронхіальна астма» [36], Глобальної стратегії з лікування та профілактики бронхіальної астми (2016 та її наступних версій) [163, 164, 165,

162, 166], адаптованої клінічної настанови, заснованої на доказах «Бронхіальна астма» (2020) [1].

Оцінку індексу маси тіла (ІМТ), встановлення діагнозу ожиріння та його типу проводили згідно з Наказом МОЗ України від 05.08.2009 № 574 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги пацієнтам з ендокринними захворюваннями» [35] та рекомендаціями ВООЗ (1999), Європейської Асоціації з вивчення ожиріння (EASO, 2019) [147, 517, 518].

У дослідження включали пацієнтів за умови підписання інформованої згоди на участь у дослідженні після детального ознайомлення з метою та обсягом запланованих обстежень, можливими варіантами корекції лікування та виникнення його побічних ефектів.

Критерії включення пацієнтів у дослідження:

1) вік 18 років і старший;

2) наявність діагнозу персистуючої бронхіальної астми різного ступеня тяжкості згідно діючих узгоджувальних документів, підтвердженого даними спірографії (зворотність бронхіальної обструкції – приріст $ОФВ_1 \geq 12\%$ і ≥ 200 мл від вихідного рівня після проби з 400 мкг сальбутамолу);

3) можливість правильного використання базисних препаратів;

4) відсутність загострення протягом мінімум 1-го місяця до включення;

5) відсутність в анамнезі куріння;

6) наявність підписаної згоди пацієнта на участь у дослідженні.

Критерії виключення:

1) важка супутня патологія (декомпенсовані хвороби серцево-судинної системи, печінки, нирок);

2) туберкульоз легень, синдром набутого імунодефіциту;

3) цукровий діабет I та II типів;

4) період вагітності чи лактації;

5) хронічне обструктивне захворювання легень, бронхоектази, саркоїдоз, фіброз легень, інтерстиційні захворювання легень;

6) онкологічні хвороби;

7) активні курці та курці в анамнезі;

8) психічні, неврологічні захворювання;

9) медикаментозна (наркотична) і/чи алкогольна залежність;

10) синдром Іценка-Кушинга;

11) небажані явища, що включають реакції гіперчутливості на медикаменти, несумісні з продовженням дослідження;

12) нездатність виконувати протокол спірометричного дослідження;

13) постійний прийом системних ГК.

Групу контролю склали 95 практично здорових осіб, які проходили профілактичне обстеження на базі Комунального закладу Сумської міської ради «Сумська міська клінічна поліклініка № 3». Критеріями відбору у вказану групу була відсутність:

1) в індивідуальному та сімейному анамнезі симптомів БА або іншого бронхообструктивного захворювання;

2) симптомів алергії та атопії;

3) гіперчутливості до аспірину та нестероїдних протизапальних препаратів;

4) куріння в анамнезі та на даний час;

5) гострих і хронічних соматичних захворювань в стадії декомпенсації;

6) хронічних інфекційних захворювань верхніх ДШ;

7) аутоімунної та онкологічної патології;

8) ожиріння.

Загальна характеристика хворих.

Проведений скринінг пацієнтів дозволив виключити із дослідження 24 пацієнти, які не відповідали вищенаведеним критеріям включення, після чого залишилось 553 хворих на БА. Серед обстежених хворих було 360 жінок (65,1 %) та 193 чоловіки (34,9 %). Середній вік хворих на БА складав (42,39 ± 0,71) років, а осіб групи контролю – (44,1 ± 1,53) років (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Характеристика хворих на бронхіальну астму та осіб групи контролю

Показники		Хворі на БА, n = 553		Контроль, n = 95	
		n	%	n	%
Стать	Чоловіки	193	34,9	45	47,4
	Жінки	360	65,1	50	52,6
$\chi^2 = 5,42;\ p = 0,02$					
ІМТ, кг/м^2		28,01 ± 0,24		23,56 ± 0,31	
F = 56,65; p = 0,001					
Вік, роки		42,39 ± 0,71		44,1 ± 1,53	
F = 1,029; p = 0,311					
Тривалість, роки		16,6 ± 9,59		-	
Обтяжена спадковість		205	37,07	-	-
Професійні чинники		102	18,4	-	-

Примітки: p – достовірність відмінності між показниками групи хворих на БА та групи контролю.

Середня тривалість захворювання становила 16,6 ± 9,59 років. Причому, 135 (24,4 %) пацієнтів мали тривалість захворювання менше 10 років, 272 (49,2 %) – від 10 до 20 років, а 146 пацієнтів (26,4 %) хворіли на БА більше 20 років. Проведений аналіз антропометричних показників показав, що НМТ була у 152 (27,5 %) пацієнтів, ЗМТ – у 206 (37,2 %), ожиріння – у 195 (35,3%).

Результати проведеного аналізу сезонності клінічних проявів та чинників загострення БА наведені в табл. 2.2.

Таблиця 2.2

Сезонність загострень та частота їх неспецифічних тригерних чинників

Характеристики	n	%
Сезонність загострень:		
У період цвітіння рослин	255	46,1
У холодну пору року	274	49,5
Метеочутливість	192	29,6
Гострі респіраторні вірусні захворювання	196	35,4
Фізичні навантаження	188	34,0
Стресові чинники	196	30,2
Поєднання чинників	251	45,4

Виявлено, що практично у кожного другого хворого на БА загострення були пов'язані із сезонним чинником: цвітінням рослин або холодною порою року. У кожного третього пацієнта відмічається зв'язок загострення із гострими респіраторними захворюваннями, фізичними навантаженнями або стресовими чинниками. Поєднання тригерних чинників загострень було у 45,4 % хворих на БА.

У ході дослідження на етапі скринінгу ми оцінили скарги обстежених хворих на БА за попередні 4 тижні (табл. 2.3). При аналізі скарг пацієнтів виявили, що 92,9 % хворих скаржились на напади БА та потребу у прийомі сальбутамолу, а лише 7,1 % не користувались. Застосування сальбутамолу 1 – 2 рази на день відзначало 37,1 % хворих, 3 – 4 – кожен п'ятий хворий, а 5 доз і більше сальбутамолу на день застосовували 36,6 % хворих. Щодо частоти нічних нападів, то лише кожен п'ятий хворий відмічав їх відсутність, кожен

третій відзначав 1 – 2 напади в місяць, 57,2 % хворих мали 3 і більше нападів в місяць. Застосування сальбутамолу з частотою 4 – 5 та 6 і більше/день були у 40,5 % хворих.

Таблиця 2.3.

Частота нападів у хворих на бронхіальну астму на етапі скринінгу

Характеристика		Значення	
Частота денних нападів із застосуванням сальбутамолу/ тиждень		Абс.	%
	0	39	7,1
	1 – 2	205	37,1
	3 – 4	106	19,2
	5 та більше	203	36,6
Частота нічних нападів із застосуванням сальбутамолу/місяць	0	113	20,4
	1 – 2	178	32,2
	3 – 4	116	21,0
	5 та більше	146	26,4
Частота застосування сальбутамолу/день	0 – 1	170	30,8
	2 – 3	159	28,7
	4 – 5	79	14,3
	6 і більше	145	26,2

Крім скарг на денні та нічні напади ядухи, обстежені пацієнти відмічали наявність кашлю, задишки, загальної стомлюваності, серцебиття, головного болю, порушень сну. Під час об’єктивного огляду виявлялись хрипи та ознаки емфіземи. Частота скарг та виявлених клінічних об’єктивних даних наведена в табл. 2.4.

Таблиця 2.4

Скарги та дані об’єктивного обстеження хворих на бронхіальну астму

Скарги хворих	n	%
1	2	3
Кашель:		
відсутній	231	41,8
сухий	166	30,0
з мокротинням	156	28,2
Задишка:		
немає	213	38,5
у спокої	37	6,7
при незначному навантаженні	139	25,1
при значному навантаженні	164	29,7
Загальна слабкість, втомлюваність:		
є	265	47,9
немає	288	52,1
Відчуття посиленого серцебиття:		
є	201	36,3
немає	352	63,7
Головний біль:		
є	186	35,0
Немає	345	65,0

Продовження таблиці 2.4		
1	2	3
Печія:		
є	161	29,1
немає	392	70,9
Порушення сну, безсоння:		
є	208	37,6
1	2	3
немає	345	62,4
Хрипи:		
сухі	234	42,3
вологі	193	34,9
Емфізема	89	16,1

Як бачимо, кашель був у 58,2 % хворих, задишка у різній мірі виражена – у 61,5 %, яка у 36,3 % пацієнтів поєднувалась із посиленим серцебиттям, загальним нездужанням – у 47,9 %. При цьому, практично кожен третій пацієнт скаржився на головний біль, печію. Порушення сну відмічали 37,6 % хворих. Під час об'єктивного обстеження хрипи вислуховували у 77,2 % хворих, ознаки емфіземи були у 16,1 % хворих, які мали тривалий перебіг БА (більше 20 років).

Аналіз тяжкості клінічного перебігу персистуючої БА на етапі скринінгу показав, що у кожного другого пацієнта із БА був тяжкий перебіг, у кожного третього – середньої тяжкості та лише у 15,9 % – легкий перебіг захворювання (табл. 2.5). На момент включення в дослідження у пацієнтів з БА зареєстровано порушення ФЗД за обструктивним типом, що підтверджено зниженням показників $ОФВ_1$ та індексу Тіффно ($ОФВ_1$/ФЖЕЛ). Середні показники бронхомоторного тесту підтверджують зворотність бронхіальної обструкції в обстежених хворих.

Таблиця 2.5

Клініко-функціональні показники хворих на бронхіальну астму на етапі скринінгу

Показник	Значення, абс. (%), (M ± m)
Ступінь тяжкості персистуючої БА:	
легкий	88 (15,9)
середньої тяжкості	175 (31,6)
тяжкий	290 (52,5)
$ОФВ_1$, %	66,6 ± 0,67
ФЖЄЛ, %	82,6 ± 0,61
$ОФВ_1$/ФЖЕЛ	80,8 ± 0,58
Бронходилатаційний тест, %	15,3 ± 0,15

Зважаючи на те, що досягнення та забезпечення утримання контролю над БА є основною метою її лікування, було проведено моніторинг стану пацієнтів шляхом оцінювання рівня контролю за опитувальником ACQ-5 (кількість нічних та ранкових симптомів за тиждень, обмеження повсякденної активності, задишка, утруднене дихання) (табл. 2.6).

Таблиця 2.6

Рівень контролю бронхіальної астми

Показники	Значення, (M ± m)
Нічні симптоми	1,65 ± 0,056
Денні симптоми	1,75 ± 0,059
Обмеження повсякденної активності	1,45 ± 0,055
Задишка	1,56 ± 0,057
Утруднене дихання	1,54 ± 0,056
Загальна оцінка	1,54 ± 0,057

Проаналізувавши рівень контролю за допомогою ACQ-5 виявлено, що серед всіх обстежених пацієнтів повний контроль симптомів захворювання був у 189 (34,2 %), частковий – у 162 (29,3 %) та у 202 (36,5 %) – відсутній контроль.

Результати проведеного аналізу частоти загострень БА та необхідності застосування системних ГК протягом року, а також – пневмоній в анамнезі хворих на БА представлено в табл. 2.7.

Таблиця 2.7

Частота ускладнень бронхіальної астми

<table>
<tr><td colspan="4">Потреба у застосуванні системних стероїдів 2 або більше разів на рік</td></tr>
<tr><td colspan="2">n</td><td colspan="2">%</td></tr>
<tr><td colspan="2">361</td><td colspan="2">65,3</td></tr>
<tr><td colspan="4">Кількість епізодів загострення за попередній рік</td></tr>
<tr><td colspan="2">До 2</td><td colspan="2">3 і більше</td></tr>
<tr><td>n</td><td>%</td><td>n</td><td>%</td></tr>
<tr><td>175</td><td>31,7</td><td>186</td><td>33,6</td></tr>
<tr><td colspan="4">Діагноз пневмонії в анамнезі</td></tr>
<tr><td colspan="2">n</td><td colspan="2">%</td></tr>
<tr><td colspan="2">196</td><td colspan="2">35,4</td></tr>
</table>

Потреба у застосуванні системних стероїдів 2 і більше разів на рік для лікування загострень БА була у 361 (65,3 %) хворих. Діагноз пневмонії був в анамнезі у 196 хворих (35,4 %).

Результати проведеної оцінки ЯЖ у хворих на БА наведено в табл. 2.8.

Таблиця 2.8

Якість життя хворих на бронхіальну астму

Показники	Значення, (M ± m)
Симптоми	5,14 ± 0,056
Емоційний стан	5,23 ± 0,059
Зовнішні подразники	5,20 ± 0,059
Обмеження активності	5,20 ± 0,061
Загальна оцінка	5,19 ± 0,055

Показники ЯЖ у хворих на БА були зниженими порівняно з розрахунковим максимумом (7 балів). Пацієнти відмічали наявність симптомів захворювання, що супроводжувалося порушенням емоційного стану, обмеженням активності; вплив зовнішніх чинників. Загальна оцінка ЯЖ була відповідно також зниженою.

Супутня патологія була виявлена у 76,9 % хворих на БА. Серед супутньої патології переважали захворювання верхніх ДШ: хронічний персистуючий алергічний риніт – у 54,6 %, поліноз – у 16,8 %. Дисліпідемія була у 26,8 % хворих, артеріальна гіпертензія – у 24,4 %, гіперацидні захворювання – у 47,7 %, гастроезофагеальна рефлюксна хвороба – 22,6 %.

Таким чином, із обстежених 577 хворих на БА було виключено 24, які не відповідали критеріям включення та мали критерії виключення. 553 хворих на БА, які відповідали критеріям включення прийняли участь у наступних етапах дослідження.

2.2. Дизайн дослідження

Протокол дослідження включав такі етапи:

І етап – скринінг 577 пацієнтів, зважаючи на вищенаведені критерії включення та виключення. Це дозволило виключити із дослідження 13 пацієнтів із непідтвердженим діагнозом БА та 11 пацієнтів із декомпенсованим перебігом супутніх захворювань. Критеріям включення відповідало 553 хворих на БА.

Під час скринінгового візиту пацієнтам призначали стандартну медикаментозну терапію або модифіковували її згідно з наказом МОЗ України № 128 від 19.03.2007р. «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія», наказу МОЗ України № 868 від 08.10.2013 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при бронхіальній астмі», що включала: інгаляційні ГК (бекламетазон – 79 осіб, флютиказон – 234 осіб, будесонід – 240 осіб) в низьких, середніх або високих добових дозах відповідно до ступеня тяжкості БА в комбінації з інгаляційними β_2-агоністами пролонгованої дії (формотерол, сальметерол), а також – сальбутамол за потребою. Всім хворим на БА проведено детальний тренінг щодо техніки користування інгаляторами. Призначене лікування пацієнти приймали впродовж 12 тижнів до наступного візиту.

На наступному етапі дослідження проведено диференційований аналіз показників віку та статі пацієнтів, частоти основних скарг, виразності клінічних симптомів, тяжкості перебігу захворювання, рівня його контролю, тригерних чинників загострень, антропометрії, частоти ускладнень, ЯЖ залежно від ІМТ. Дане обстеження пацієнтів дозволило сформувати максимально однорідні когорти пацієнтів з урахуванням маси тіла (з НМТ, ЗМТ та ожирінням). Проведений аналіз анамнестичних, клінічних (тяжкості перебігу, контролю захворювання, антропометричних параметрів), інструментальних, лабораторних показників, молекулярно-генетичних

дозволив зробити висновки щодо особливостей виникнення, перебігу та контролю БА коморбідної із ожирінням.

На ІІІ етапі дослідження був поділ хворих на БА, асоційовану із ожирінням, залежно від віку її дебюту з наступною комплексною порівняльною оцінкою результатів клінічних, антропометричних, лабораторних, молекулярно-генетичних, функціональних досліджень у групах із раннім і пізнім початком захворювання. Поділ пацієнтів за віком початку захворювання на ранню та пізню БА здійснювався згідно рекомендацій C. Miranda al. (2004) [331]. Вік початку захворювання був дихотомізований на початок у ранньому дитинстві (< 12 років) і дорослому віці (≥ 12 років). Аналіз віку дебюту БА показав, що ранній початок був у 271 пацієнтів, серед яких було 84 хворих із НМТ, 87 – із ЗМТ та 100 – із ожирінням, а пізній – у 282 хворих, серед яких 68 – із НМТ, 119 – із ЗМТ та 95 – із ожирінням. У цілому, у подальшому дослідженні прийняло участь 195 пацієнтів із БА та ожирінням. І групу склали 100 пацієнтів із раннім дебютом БА, а ІІ – 95 із пізнім. На підставі отриманих результатів виділено фенотипові клінічні, лабораторні, генетичні відмінності у хворих на ранню та пізню БА, асоційовану із ожирінням.

Зважаючи на те, що у 12 (12,0 %) пацієнтів І групи та у 5 (5,3 %) пацієнтів ІІ групи був повний контроль захворювання, залишилось 88 хворих на БА із раннім дебютом та 90 хворих на БА із пізнім дебютом, які потребували корекції лікування. Серед хворих І групи було 34 хворих (38,6 %) із частковим контролем та 54 (61,4 %) – із відсутнім контролем, а ІІ групи – 35 (38,9 %) із частковим та 55 (61,1 %) – із відсутнім контролем. Через 12 тижнів від початку корекції лікування у І групі повного контролю досягли 23 хворих, у ІІ – 22 хворих, залишилось 65 хворих на ранню БА та 68 хворих на пізню БА з частковим або відсутнім контролем, які отримували високі дози іГК, але потребували подальшої корекції лікування.

На ІV етапі дослідження пацієнти І (n = 65) та ІІ груп (n = 68) були поділені методом рандомізації для проведення модифікації лікування на три

підгрупи А, Б і В. Хворі ІА (n = 23) та ІІА (n = 22) підгруп отримували базисне лікування у поєднанні з вітаміном D у дозі 4000 Од на добу; ІБ (n = 20) та ІІБ (n = 25) – базисне лікування у поєднанні із аторвастатином по 10 мг на добу; ІВ (n = 22) та ІІВ (n = 21) отримували лише базисне лікування. Запропоноване лікування проводили протягом 12-ти тижнів. Обстеження пацієнтів із визначенням рівня контролю, ФЗД, вмісту ММП-1, ММП-9, ТІМП-1, вітаміну D, TGF-β_1 проводили до модифікації лікування та через 12 тижнів. Отримані порівняльні результати дозволять обґрунтувати доцільність диференційованої модифікації терапії за допомогою додавання вітаміну D та аторвастатину у хворих на БА із ожирінням залежно від віку дебюту.

2.3. Методи дослідження

2.3.1. Загальноклінічні методи

Для комплексного обстеження хворих водночас із оцінкою клінічно - анамнестичних даних (збір анамнезу, оцінка клінічних симптомів), у роботі були використані такі методи дослідження: загальноклінічні, антропометричні (зріст, маса тіла, обсяг талії та стегон), інструментальні (спірографія), лабораторні, генетичні (полімеразна ланцюгова реакція), опитувальні (контроль БА, якість життя), статистичні.

Дослідження проводилися на клінічній базі кафедри внутрішньої медицини з центром респіраторної медицини Сумського державного університету в Комунальному некомерційному підприємстві Сумської обласної ради «Сумська обласна клінічна лікарня», Молекулярно-генетичному відділі міжкафедральної навчально-дослідної лабораторії Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського (лабораторія атестована комісією МОЗ України на право проведення вимірювань (досліджень) у сфері законодавчо регульованої метрології терміном на 5 років (свідоцтво про атестацію №132/17 видане 29 грудня 2017 року). Визначення ТІМП-1, ММП-1 і ММП-9 здійснювали за допомогою наборів для імуноферментного аналізу IBLInternationalGMBH (Hamburg, Germany) на базі Центру колективного користування науковим обладнанням «Центр біомедичних досліджень» навчально-наукового медичного інституту Сумського державного університету на обладнанні GBG Stat Fax 303 Plus.

Діагностику та лікування БА здійснювали на основі рекомендацій «Глобальної стратегії з лікування та профілактики бронхіальної астми" (перегляду 2016 – 2020 рр.), Наказу МОЗ України № 868 від 08.10.2013 року та «Адаптованої клінічної настанови, заснованої на доказах: бронхіальна астма» на підставі анамнезу, клінічних симптомів, об’єктивного обстеження, результатів лабораторного та інструментального дослідження (комп’ютерна спірографія, електрокардіографія, рентгенографія органів грудної клітки, за

необхідності – рентгенографію придаткових пазух носа, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, езофагогастродуоденоскопію) [36, 163, 164, 165, 162]. За показами проводились комп'ютерна томографія органів грудної клітки, консультації алерголога, отоларинголога, гастроентеролога, ендокринолога, кардіолога.

Діагностику ожиріння проводили згідно з Наказом МОЗ України від 05.08.2009 № 574 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги пацієнтам з ендокринними захворюваннями» та рекомендаціями ВООЗ (1999), Європейської Асоціації з вивчення ожиріння (EASO, 2016)[35, 147, 517, 518. Антропометричні дослідження включали визначення маси тіла, зросту та індексу маси тіла (ІМТ), обсягу талії (ОТ) та стегон (ОС), коефіцієнту централізації жиру (КЦЖ), співвідношення ОТ/ОС, які оцінювали згідно рекомендацій ВООЗ. Відношення ОТ/ОС більше 0,85 у жінок і більше 0,9 у чоловіків, ОТ більший 94 см у чоловіків і більший 80 см у жінок трактували як вісцеральний тип ожиріння. Показники ІМТ оцінювали згідно рекомендацій ВООЗ. Величину ІМТ від 18 кг/м^2 до 24,9 кг/м^2 розцінювали як нормальну масу тіла, від 25 кг/м^2 до 29,9 кг/м^2 – як надмірну, ІМТ 30 – 34,9 кг/м^2 – ожиріння I ступеня, ІМТ 35 – 39,9 кг/м^2 – ожиріння II ступеня, ІМТ ≥ 40 кг/м^2 – ожиріння III ступеня. У дослідженні не виявлено пацієнтів із III ступенем ожиріння.

2.3.2. Інструментальні та інші методи

ФЗД визначали за допомогою спірометрії на комп'ютерному спірографі «Кардіоплюс» (Україна) відповідно до стандартів Американської торакальної та Європейської респіраторної асоціацій (American Thoracic Society і European Respiratory Society) [194]. Аналізували наступні показники ФЗД: життєва ємність легень (ЖЄЛ), форсована життєва ємність легень (ФЖЄЛ), об'єм форсованого видиху за першу секунду ($ОФВ_1$) та індекс Тіффно – співвідношення $ОФВ_1$/ФЖЄЛ. За даними популяційних досліджень за нормальні показники відношення $ОФВ_1$/ФЖЄЛ у дорослих прийнято

значення більше ніж 0,75 – 0,80. $ОФВ_1$ та ФЖЄЛ вимірювали при максимально потужному та швидкому форсованому видиху.

Зважали на те, що у хворих на БА, які приймають адекватну протизапальну терапію, за умови досягнення контролю значно зменшується ГРБ і зворотність виявлятись не буде. За відсутності контролю (симптоматичний період) та тривалого використання БАКД або при недотриманні термінів вимивання БАКД (мінімум 4 години) та БАТД (≥ 12 годин) збільшення $ОФВ_1$ може не відбутись. Це зумовило в окремих випадках необхідність повторних досліджень на наступних візитах та після дотримання термінів вимивання бронходилататорів. Під час проведення дослідження пацієнти були інструктовані щодо проведення маневру форсованого видиху. Враховували найбільші показники із трьох прийнятних та відтворюваних спроб. Під час розрахунку належних значень $ОФВ_1$, ФЖЄЛ враховували вік, стать, зріст та расову приналежність.

Оцінка зворотності бронхіальної обструкції − визначення $ОФВ_1$ до та через 15 хвилин після інгаляції БАКД (400 мкг сальбутамолу). Ступінь зворотності бронхіальної обструкції (збільшення показника після прийому бронходилататора) на 12 % та/або 200 мл від вихідного рівня свідчить на користь БА.

Оцінювання контролю симптомів здійснювали за допомогою опитувальника контролю над астмою «Asthma Control Questionnaire» (ACQ); http://www.qoltech.co.uk/acq.html, а ЯЖ хворих на астму – за допомогою опитувальника «Asthma Quality of Life Questionnaire» (AQLQ) для самостійного використання http://www.qoltech.co.uk/acq.html.

2.3.3. Лабораторні методи дослідження

Обсяг лабораторного дослідження включав визначення загального аналізу крові, сечі, біохімічного аналізу крові (білірубін загальний, прямий та непрямий, аланінамінотрансфераза, аспартатамінотрансфераза, сечовина, креатинін, загальний білок), ліпідограми (загальний холестерин (ХС), ХС

ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), ХС ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), тригліцериди), аналізу крові на глюкозу натщесерце уніфікованими методами. Всі перелічені дослідження були спрямовані на верифікацію основного захворювання та супутньої патології та визначення відповідності критеріям включення/виключення у дослідження. Серед включених 553 пацієнтів із БА не було виявлено клінічно значимим відхилень серед вищевказаних лабораторних показників.

За допомогою наборів для імуноферментного аналізу IBLInternationalGMBH (Hamburg, Germany) здійснювали визначення ТІМП-1 (BE55191), ММП-1, ММП-9 (BE59491), TGF-β_1 (BE55101). Забір крові здійснювали натще зранку о 8 – 9-й годині із ліктьової вени після 12-годинного голодування. Сироватку крові отримували за допомогою центрифугування при 1500 обертах за хвилину протягом 10 − 15 хвилин. Отримані взірці сироватки зберігали при - 25°С.

Вміст вітаміну D (25(OH)D) визначали імунохімічним методом з хемілюмінесцентною детекцією (Abbott Diagnostics, США).

2.3.4. Молекулярно-генетичні методи

З метою дослідження поліморфних варіантів Gly16Arg (rs1042713) та Gln27Glu(rs 1072714) гена β_2-АР, поліморфних варіантів ER22/23EK (rs6189/rs6190) та Tth111I (rs10052957) гена ГР проводили забір крові в обстежених вранці, натще з ліктьової вени після підписання інформованої згоди на проведення генетичного дослідження. Характеристика поліморфних сайтів наведена в таблиці 2.9.

Виділення геномної ДНК

Венозну кров у хворих на БА та практично здорових осіб набирали в стерильних умовах у моновети об’ємом 2,7 мл із калієвою сіллю етилендіамінтетраоцтової кислоти (11,7 мМ) як антикоагулянта (“Vacumed”, Італія), заморожували та зберігали за температури – 20 °С.

Дезоксирибонуклеїнову кислоту (ДНК) виділяли з лейкоцитів цільної крові із використанням наборів NeoPrep[100] DNA Magnet Blood («Neogene», Україна). Використаний метод базується на використанні лізуючого розчину із гуанідинізоціонатом, який призначений для лізису клітин, солюбілізації клітинного дебрісу, а також для денатурації клітинних нуклеаз. У присутності лізуючого реагенту ДНК активно сорбується на NeoSorb (R) (суспензія магніточутливого сорбенту), потім легко відмивається від білків та солей Buffer soln (сольовим буфером). Згодом ДНК екстрагують із сорбента ExtraDNA soln (буфер для делюцій ДНК) та переносять у стерильні вільні від ДНК/РНК-аз мікропробірки. Отримана ДНК може безпосередньо використовуватися для проведення полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Набір дозволяє виділяти із свіжого біологічного матеріалу високомолекулярну ДНК (40 – 50 тисяч пар нуклеотидів високої чистоти ($OD_{260/280\ нм}$ 1,6 – 2,0). Вихід чистої ДНК з 100 мкл цільної крові становить 3 – 5 мкг. У процесі виділення ДНК ми дотримувалися рекомендацій, наведених у комерційному наборі, та проводили маніпуляції згідно наступного протоколу.

Таблиця 2.9

Досліджувані поліморфні сайти гена β_2-адренергічного та глюкокортикоїдного рецепторів

Ген	Ділянка гену	Заміна нуклео-тиду	Заміна амінокислоти	Номер поліморфіз-му у базі даних NCBI (db SNP)	Позначення алелей
β_2-АР	Екзон 1	G/A	G16R Gly16Arg	rs1042713	G=16Gly A=16Arg
	Екзон 1	C/G	Gln27Glu Q27E	rs1042714	C=27Gln G=27Glu
ГР	Екзон 2	G/A	ER22/23EK R23K	rs6189/rs6190	R=23Arg K=23Lys
	Екзон 1	C/T	Tth111l	rs10052957	C=111Cyt T=111Tym

Примітки:

1. β_2-АР – β_2-адренорецептор;
2. ГР – глюкокортикоїдний рецептор.

1. У пробірку об’ємом 1,5 мл вносили 600 мкл лізувального розчину (Lysing soln.) потім додавали 100 мкл нерозведеної венозної крові. Перемішували вміст пробірок обертанням 5 – 10 разів. Лізувальну суміш попередньо прогрівали до 65 °С.

2. Термостатували пробірку з сумішшю 10 хв за температури 65 °С.

3. У пробірку з сумішшю додавали 20 мкл суспензії сорбенту NeoSorb (R) та термостатували 5 хвилин при температурі 65 °С.

4. Перемішували проби впродовж 5 хвилин.

5. Поміщали пробірку з сумішшю на 15 сек у магнітний штатив та видаляли супернатант за допомогою вакуумного відсмоктувача.

6. Додавали в пробірку 300 мкл лізуючого розчину та перемішували вміст пробірки на вортексі.

7. Додавали в пробірку 1 мл Buffer soln (сольового розчину) та перемішували вміст пробірки на вортексі.

8. Поміщали пробірку з сумішшю на магнітний штатив (15 сек) і видаляли супернатант за допомогою вакуумного відсмоктувача.

9. Додавали в пробірку 1 мл Buffer soln та перемішували вміст пробірки на вортексі та знову поміщали пробірку з сумішшю на магнітний штатив (15 сек) і видаляли супернатант за допомогою вакуумного відсмоктувача.

10. Просушували осад при температурі 65 °С протягом 3 – 5 хвилин.

11. Додавали в пробірку 100 мкл ExtraDNA soln і ретельно перемішували вміст пробірки на вортексі.

12. Термостатували у твердотілому термостаті 5 хв при температурі 65 °С та переміщали пробірку із сумішшю на магнітний штатив (15 сек) і видаляли 80 – 90 мкл супернатанту з ДНК у пробірку для зберігання.

Поліморфізм генів β_2-АР та ГР визначали методом ПЛР з подальшим рестрикційним аналізом апліфікованих фрагментів. Для цього ампліфікували ділянку промотора вказаних генів за допомогою пари специфічних праймерів: прямого (sence) – і зворотного (antisense), синтезованих фірмою

«Thermoscientific» (США). Стокова концентрація всіх праймерів – 100 пмоль/мкл. Робоча концентрація праймерів – 5 пмоль/мкл. Для ампліфікації брали 20 – 100 нг ДНК 2 мкл і додавали до суміші, що містила 10,6 мкл деіонізованої води, 2 мкл 10xBuffer TrueStart, 1,6мкл 25mM MgCl2, 1,6мкл праймер сенс (5 пмоль/мкл), 1,6 мкл праймер антисенс (5 пмоль/мкл), 0,4 мкл 10 мМ дезоксинуклеотидтрифосфату (dNTP), 0,2 мкл полімерази TrueStart (5 од/мкл) («Metabion», Німеччина). Загальний об'єм суміші 20 мкл. Продукти ПЛР інкубували в присутності відповідних рестриктаз (ендонуклеази рестрикції) в умовах, рекомендованих виробником. Перелік праймерів, відповідних рестриктаз та довжин рестрикційних фрагментів для кожного поліморфізму наведено у табл. 2.10.

Таблиця 2.10

Перелік рестриктаз і праймерів для визначення досліджуваних поліморфних варіантів генів β_2-адренергічного та глюкокортикоїдного рецепторів

Ген	Поліморфні варіанти	Рестрик-тази	Прямий та зворотній праймери	Довжини рестрикційних фрагментів, пн
β_2-АР	Gly16Arg	NcoI	F:5´…C↓C A T G G…3' R:3'…G G T A C↑C…5'	Wt: 140, 22; Wt/Mut: 140,122, 22, 40; Mut: 122,40
	Gln27Glu	BseXI	F:5'…G C A G C $(N)_{8}$ …3' R:3'…C G T C G $(N)_{12}$…5'	Wt: 162; Wt/Mut:162,102,60Mut:102,60
ГР	ER22/23EK	MnlI	F:5'…C C T C $(N)_{7}$ …3' R:3'…G G A G $(N)_{6}$…5'	Wt:163,149; Wt/Mut:184,163,149; Mut:184,163
	Tth111I	**PsyI**	5'…G A C N ↓ N G T C…3' 3'…C T G N N↑ N C A G…5'	Wt:247, Wt/Mut:247,167,79, Mut:167,79

ПЛР проводили в ампліфікаторі Rotor Gene-6000 ("Corbett Reserch", Австралія). Після ПЛР реакції обов'язково переконувались у наявності ампліконів та розганяли 3 мкл кожного зразку у 2 % агарозному гелі та 10

мкг/мл бромистого етидію з додаванням маркера молекулярних мас GeneRuler 50 bp DNA Ladder, ready-to-use та барвника 6xDNA Loading Dye для зразка. Візуалізацію ДНК після електрофорезу здійснювали за допомогою транс ілюмінатора. Горизонтальний електрофорез (0,13 А; 200 V) проводили впродовж 20 хв.

Після ПЛР реакції обов'язково переконувались у наявності ампліконів та розганяли 3 мкл кожного зразку у 2 % агарозному гелі та 10 мкг/мл бромистого етидію з додаванням маркера молекулярних мас GeneRuler 50 bp DNA Ladder, ready-to-use та барвника 6xDNA Loading Dye для зразка. Візуалізацію ДНК після електрофорезу здійснювали за допомогою трансілюмінатора («Біоком», росія)**.** Горизонтальний електрофорез (0,13 А; 200 V) проводили впродовж 20 хв. Схематично принципи рестрикційного аналізу та результати відображені на рисунках з відповідними електрофоретичними зображеннями 2.1 – 2.4.

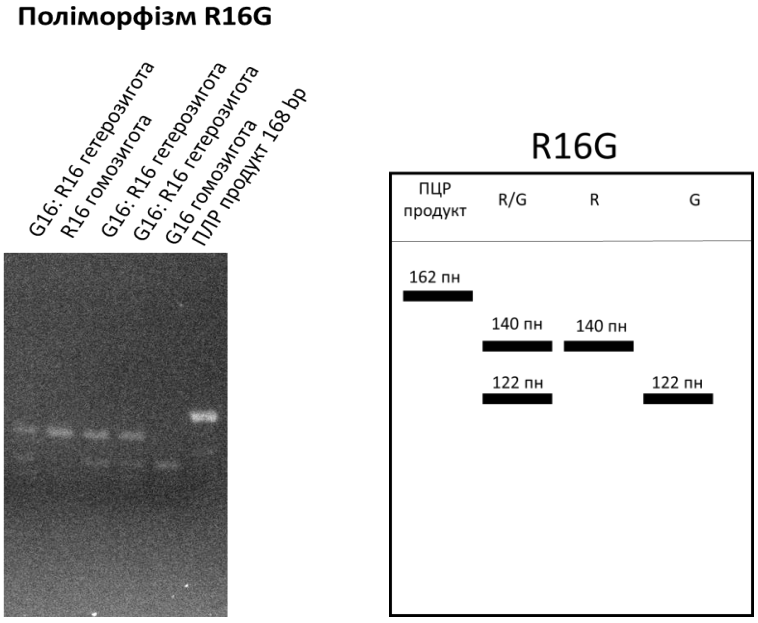


Рисунок 2.1. Результат рестрикційного аналізу Arg16Gly поліморфізму гена β_2-адренорецептора.

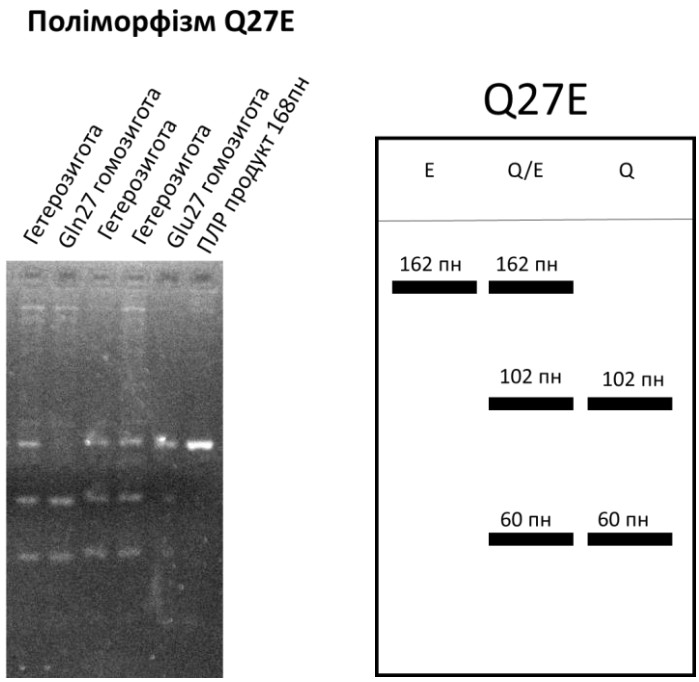


Рисунок 2.2. Результат рестрикційного аналізу Gln27Glu поліморфізму гена β_2-адренорецептора.

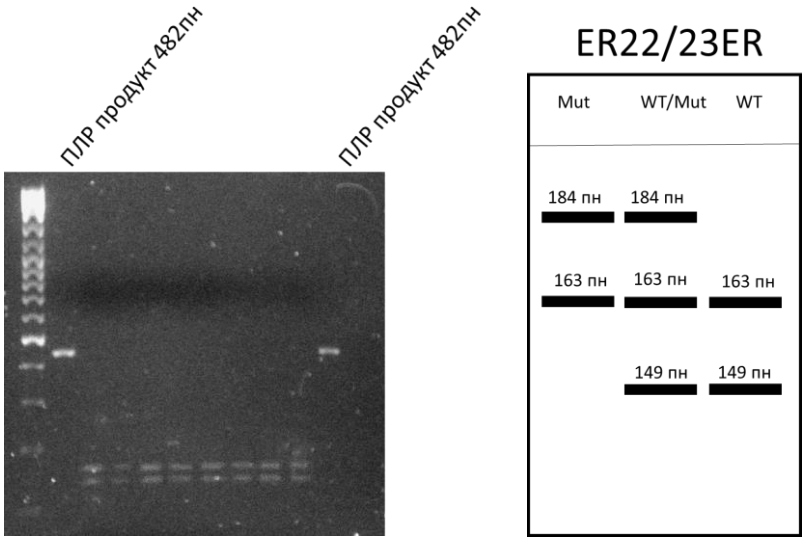


Рисунок 2.3. Результат рестрикційного аналізу ER22/EK23 поліморфізму гена глюкокортикоїдного рецептора.

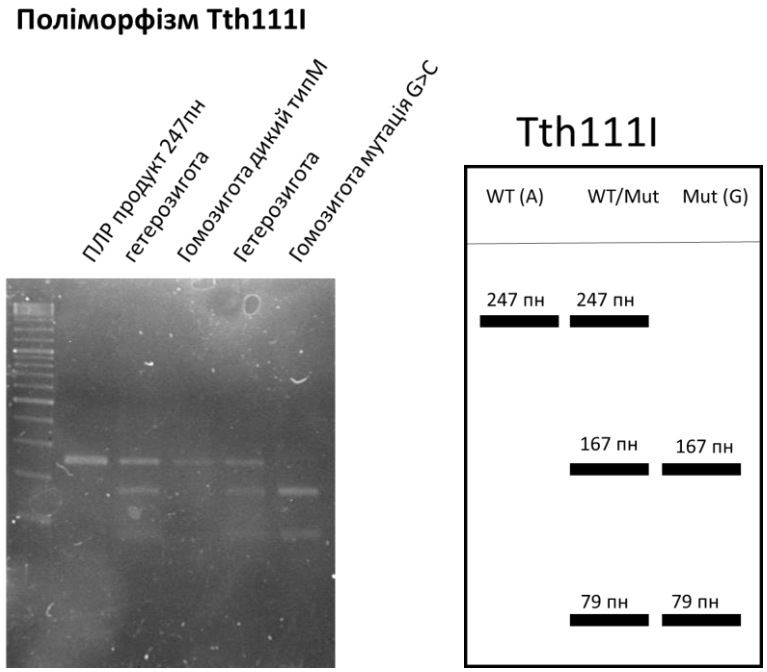


Рисунок 2.4. Результат рестрикційного аналізу Tth111I поліморфізму гена глюкокортикоїдного рецептора.

2.3.5. Статистичний аналіз результатів дослідження

Статистичну обробку одержаних даних проводили за допомогою програми SPSS Statistics 21,0, що включає параметричні та непараметричні методи. Для оцінки відповідності розподілення генотипів очікуваним значенням, при рівновазі Харді-Вайнберга у вибірці та порівняння з частотами алелів і генотипів різних груп, використовували критерій χ^2 Пірсона, за умови, коли об’єм вибірки не перевищував 10 випадків, використовували критерій χ^2 з поправкою Йєтса та точний двосторонній критерій Фішера (p).

Для проведення статистичного аналізу всі показники, отримані під час дослідження, поділено на кількісні та якісні. Для аналізу кількісних показників, що не відповідали нормальному розподілу Гаусса, використовували показники медіани з інтерквартильним розмахом (25-й та 75-й процентилі). У разі нормального розподілу, за рівності генеральних

дисперсій вибірок, що порівнювалися, застосовували лише t-критерій Стьюдента, який перевіряли за допомогою F-критерію Фішера.

Для порівняння двох незалежних груп за одним кількісним показником використовували метод Манна-Уїтні. За допомогою цього методу перевіряється нульова гіпотеза про відсутність відмінностей між групами. Якщо $p > 0,05$, то нульова гіпотеза приймається. Якщо $p < 0,05$, то нульова гіпотези відхиляється та, відповідно, приймається альтернативна гіпотеза, яка свідчить про наявність відмінностей показників у групах.

Для порівняння двох залежних вибірок із показниками, що не відповідають нормальному розподілу, використовували критерій Вілкоксона.

Для порівняння кількісного показника в більше, ніж трьох групах, використовували ранговий аналіз варіації ANOVA за Краскелом-Уоллісом. Якщо $p > 0,05$, то нульова гіпотеза про відсутність різниці значення медіан у групах підтверджується, тобто групи не відрізняються. Якщо $p < 0,05$, то нульова гіпотеза не підтверджується та, відповідно, приймається альтернативна гіпотеза, що свідчить про наявність відмінностей показників медіани в групах. У такому разі необхідно провести парне порівняння груп із використанням непараметричного тесту Манна-Уїтні із застосуванням поправки Бонферроні для проведення оцінювання p-значення.

Аналіз якісних показників. Опис номінальних показників проводили у вигляді відносних частот об’єктів дослідження. Порівняння груп за номінальним показником проводили після аналізу таблиць спряженості за допомогою χ^2-критерію за методом Пірсона.

Для аналізу бінарного показника (факторів ризику або ефективності методів лікування) використовували показник відносного ризику (ВР) з уточненням довірчого інтервалу (ДІ) та показника статистичної значущості ($p < 0,05$). Значення ВШ, що дорівнює 1, розглядалося як відсутність асоціації з захворюванням, ВШ > 1 – як позитивну асоціацію (підвищений ризик), ВШ < 1 – як негативну асоціацію алеля чи генотипу з захворюванням (зниження ризику). ДІ є інтервалом значень в межах якого з вірогідністю 95 %,

знаходиться очікуване значення параметру, що розглядається, в даному випадку – значення ВШ. Визначення ризику розвитку відповідно до наявного генотипу проводили методом бінарної логістичної регресії з визначенням відношення шансів (ВШ) та 95 % ДІ для чотирьох основних моделей успадкування: домінантна (референс – гомозиготи за основним алелем), рецесивна (референс – генотипи з основним алелем), наддомінантна (референс – гомозиготи за основним та мінорним алелями) та адитивна (гетерозиготи та гомозиготи за мінорним алелем проти гомозигот за основним алелем в якості референсного генотипу). Достовірність моделей успадкування в кожній групі оцінювали за допомогою інформаційного критерію Акайке, який розраховували з використанням онлайн-ресурсу СНІП'Ка (https://thething.shinyapps.io/SNPcalc/).

Для аналізу взаємозв'язків кількісних параметрів, які вивчалися, визначали коефіцієнт кореляції r, який вважали статистично значимим у разі ймовірності помилки $p < 0,05$. При цьому, $r < 0,3$ розцінювали як слабку кореляцію, $0,3 < r < 0,7$ – як кореляцію помірної сили, $r \geq 0,7$ – як сильну.

2.3.6. Забезпечення вимог біоетики

Протокол обстеження та лікування хворих був схвалений Комісією з питань про дотримання біоетики при проведенні експериментальних та клінічних досліджень медичного інституту Сумського державного університету (Витяг з протоколу №3/2 від 26 лютого 2016 року).

Документ складений відповідно до вимог, регламентованих 6-м розділом керівництва CH GCP (1996) та створеного на підставі нього вітчизняного керівництва «Настанови з клінічних досліджень. Лікарські засоби. Належна клінічна практика», затвердженого Наказом МОЗ України №373 від 22.07.2005 р. та Наказу МОЗ України № 690 (від 23.09.2009 р.). Під час складання протоколу дотримувалися основних принципів Гельсінської декларації щодо біомедичних досліджень (1974), адаптованої на 41-й Міжнародній асамблеї у Гонконзі (1989), в яких людина виступає їх об'єктом,

а також «Етичних принципів медичних наукових досліджень із залученням людських суб’єктів», прийнятих 52-ю Асамблеєю Всесвітньої Медичної Асоціації (2000). У протоколі дотримано таких базисних принципів належної медичної практики, як повага особистості, поінформованість пацієнта, оцінка ризику шкоди та користі. У цілому цей документ відображає етичні принципи у відношенні до людей, які виступають суб'єктами обстеження, викладені у Белмонтській доповіді (1979). Перед залученням до дослідження всі включені учасники давали письмову інформовану згоду після ознайомлення з дизайном дослідження.

Обмеження дослідження. Оскільки дослідження було зосереджено на віку дебюту БА асоційованої із ожирінням, автором не включено до аналізу вік дебюту ожиріння, як патології, що ускладнює перебіг БА.

Проведено дослідження вмісту маркерів ремоделювання ДШ із визначенням їх рівнів у сироватці крові, оскільки у клінічних умовах біопсія дихальних шляхів для збору зразків у пацієнтів з БА є дуже ризикованою та складною у тому числі з етичної точки зору.

При аналізі показників ФЗД, включено основні показники для оцінки контролю БА, показники Максимальної об’ємної швидкості видиху на рівні 25%-75% не включено до аналізу.

РОЗДІЛ 3. КЛІНІКО-ФУНКЦІОНАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ ЗАЛЕЖНО ВІД ІНДЕКСУ МАСИ ТІЛА ТА ВІКУ ДЕБЮТУ

3.1. Аналіз клінічного перебігу бронхіальної астми залежно від індексу маси тіла

На даному етапі дослідження проведено аналіз основних скарг, тригерних чинників загострень, вираженості клінічних симптомів, тяжкості перебігу захворювання, рівня його контролю, ФЗД, частоти ускладнень та ЯЖ залежно від ІМТ. Пацієнти були поділені на три групи залежно від ІМТ, що дозволило сформувати максимально однорідні когорти.

Визначення ІМТ показало, що НМТ була у 152 (27,5 %), ЗМТ – у 206 (37,3 %), ожиріння – у 195 (35,3 %). У всіх пацієнтів із ожирінням встановлено вісцеральний його тип. Основні клінічні характеристики обстежених пацієнтів (вік, стать, вік дебюту, тривалість захворювання, спадковість, професійні шкідливості), а також – сезонності загострень БА та їх неспецифічних тригерних чинників залежно від ІМТ представлено в табл. 3.1.

Таблиця 3.1

Клінічна характеристика хворих на бронхіальну астму залежно від індексу маси тіла

Показники		< 25, n = 152	≥ 25 < 30, n = 206	≥ 30, n = 195	p	F/χ^2
Вік, роки		37,8 ± 1,27	41,9 ± 1,17	46,4 ± 1,19	0,001	F = 11,8
Стать, n/(%)	ж	95 (26,4)	138 (38,3)	127 (35,3)	0,68	χ^2=0,77
	ч	57 (29,5)	68 (35,2)	68 (35,2)	0,65	χ^2 = 0,2
Вік дебюту, роки		21,3 ± 1,38	25,2 ± 1,16	19,4 ± 1,03	0,001	F = 6,94
Тривалість, роки		16,6 ± 0,75	16,7 ± 0,71	26,9 ± 1,24	0,001	F = 40,3
Обтяжена спадковість, n/(%)		42 (20,5)	92 (44,9)	71 (34,6)	0,004	χ^2 = 10,9
Професійні чинники, n/(%)		29 (28,4)	35 (34,3)	38 (37,3)	0,79	χ^2 = 0,47
ІМТ, кг/м^2		21,6 ± 0,16	26,9 ± 0,10	34,1 ± 0,26	0,001	F=1002,2

Примітка у цій і наступних таблицях: p – достовірність відмінності між показниками груп хворих на БА залежно від ІМТ.

Як видно із результатів, наведених у табл. 3.1, пацієнти із БА та ожирінням мали старший вік порівняно із хворими із НМТ та ЗМТ (p = 0,001). Дебют БА був у молодшому віці у пацієнтів із ожирінням порівняно із пацієнтами з НМТ, а тривалість захворювання – більша у хворих із ожирінням порівняно із НМТ та ЗМТ (p = 0,001). Обтяжений алергоанамнез був у 27,6 % хворих із НМТ, 44,7 % – із ЗМТ та у 36,4 % пацієнтів із ожирінням. Вплив професійних чинників зустрічався з приблизно однаковою частотою у хворих на БА із НМТ, ЗМТ та ожирінням – 19,1 %, 17 % та 19,5 %, відповідно.

Аналіз сезонності загострень БА та частоти їх неспецифічних тригерних чинників наведено в табл. 3.2.

Таблиця 3.2

Характеристика сезонності загострень та частоти їх тригерів у хворих на бронхіальну астму залежно від індексу маси тіла

Показник	< 25, n = 152		≥ 25 < 30, n = 206		≥ 30, n = 195		χ^2	p
	n	%	n	%	n	%		
Сезонність загострень:								
період цвітіння рослин	84	55,3	87	42,2	84	43,1	7,09	0,029
холодна пора року	44	28,9	91	44,2	139	71,3	65,0	0,001
Метеочутливість	36	23,7	57	27,7	99	50,8	34,9	0,001
ГРВІ	40	26,3	36	17,5	120	61,5	92,6	0,001
Фізичні навантаження	62	40,8	46	22,3	80	41,0	19,9	0,001
Стресові чинники	29	19,1	70	33,9	97	49,7	35,9	0,001
Поєднання чинників	32	21,1	75	36,4	144	73,8	23,8	0,001

Так, у хворих на БА із ожирінням симптоми загострення захворювання були пов'язані частіше із холодною порою року порівняно із хворими з НМТ. У групі пацієнтів із БА та НМТ вірогідне частіше були загострення зумовлені цвітінням рослин (p = 0,029), а холодовий чинник був у якості тригера загострення у 2,5 разу рідше. Метеочутливість, як причина загострення БА, була практично у кожного другого пацієнта із ожирінням та практично у кожного четвертого пацієнта із НМТ та ЗМТ (p = 0,001). Частота ГРВІ і

стресових чинників, як причин загострення, також вірогідно відрізнялась залежно від ІМТ та була найвищою у хворих на БА із ожирінням (p = 0,001). Поєднання чинників загострення за наявності коморбідності БА та ожиріння спостерігалось у 2 та 3,5 рази частіше порівняно із хворими на БА із ЗМТ і НМТ (p = 0,001).

Результати аналізу частоти нападів БА в обстежених хворих залежно від ІМТ на етапі скринінгу представлено в табл. 3.3.

Таблиця 3.3

Частота нападів у хворих на бронхіальну астму залежно від індексу маси тіла

Характеристика		< 25, n = 152		≥ 25 < 30, n = 206		≥ 30, n = 195	
Частота денних нападів із застосуванням сальбутамолу/ тиждень		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
	0	21	13,8	18	8,8	0	0
	1 – 2	73	48,0	93	45,1	39	20,0
	3 – 4	25	16,4	27	13,1	54	27,7
	5 та >	33	21,8	68	33,0	102	52,3
χ^2 = 83,3; p = 0,001							
Частота нападів із застосуванням сальбутамолу вночі/місяць	0	40	26,3	54	26,2	19	9,7
	1 – 2	52	34,2	61	29,6	65	33,3
	3 – 4	27	17,8	51	24,8	47	24,1
	5 та >	33	21,7	40	19,4	64	32,9
χ^2 = 27,8; p = 0,001							
Частота застосування сальбутамолу/ день	0 – 1	74	48,7	90	43,7	6	3,1
	2 – 3	41	27	41	19,9	77	39,5
	4 – 5	13	8,5	26	12,6	40	20,5
	6 і >	24	15,8	49	23,8	72	36,9
χ^2 = 128,0; p = 0,001							

При аналізі скарг пацієнтів виявили, що скарги на денні напади БА та потребу у прийомі сальбутамолу були частішими у хворих на БА із ожирінням. Так, більше половини пацієнтів із ожирінням відмічали 5 та більше денних нападів на тиждень, кожен третій – із ЗМТ та лише 21,8 % – із НМТ. Денні напади із застосуванням сальбутамолу 1 – 2 рази на день відзначало 48 % хворих із НМТ та лише 20 % хворих із ожирінням. Щодо частоти нічних нападів, то 5 і більше нападів в місяць відмічали пацієнти із ожирінням у 1,7 та 1,5 разу частіше порівняно із пацієнтами із НМТ та ЗМТ. Частоту використання сальбутамолу 6 разів і більше/день зафіксовано також найчастіше у хворих із коморбідністю БА-ожиріння. Таким чином, частота денних і нічних нападів із застосуванням сальбутамолу є вірогідно вищими у хворих на БА, асоційовану із ожирінням, порівняно із хворими з НМТ і ЗМТ.

Результати проведеної оцінки основних скарг пацієнтів та даних об’єктивного обстеження хворих на БА залежно від ІМТ наведено в табл. 3.4.

Таблиця 3.4

Скарги та дані об’єктивного обстеження хворих на бронхіальну астму залежно від індексу маси тіла

Скарги хворих	< 25, n = 152		≥ 25 < 30, n = 206		≥ 30, n = 195		p	χ^2
	n	%	n	%	n	%		
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Кашель:								
відсутній	74	48,7	96	46,6	61	31,3	0,002	17,2
сухий	42	27,6	49	23,8	75	38,5		
з мокротинням	36	23,7	61	29,6	59	30,2		
Задишка:								
відсутня	90	59,2	110	53,4	13	6,7	0,001	163,2
у спокої	6	3,9	11	5,3	20	10,3		

Продовження таблиці 3.4

1	2	3	4	5	6	7	8	9
при незначному ФН	17	11,2	24	11,7	98	50,3		
при значному ФН	39	25,7	61	29,6	64	32,8		
Загальна слабкість, втомлюваність:								
відсутні	113	74,3	145	70,4	30	15,4	0,001	163,1
є	39	25,7	61	29,6	165	84,6		
Відчуття посиленого серцебиття:								
відсутнє	53	34,9	81	39,3	67	34,4	0,532	1,26
є	99	65,1	125	60,7	128	65,6		
Головний біль:								
відсутній	92	60,5	90	46,9	163	87,2	0,001	69,4
є	60	39,5	102	53,1	24	12,8		
Печія:								
відсутня	125	82,2	153	74,3	44	22,6	0,001	159,8
є	27	17,8	53	25,7	151	77,4		
Порушення сну, безсоння:								
відсутні	112	73,7	136	66,0	98	50,3	0,001	35,9
є	40	26,3	70	34,0	97	49,7		
Хрипи:								
відсутні	26	17,1	44	21,4	56	28,7	0,07	8,43
сухі	64	42,1	89	43,2	81	41,5		
вологі	62	40,8	73	35,4	58	29,8		
Емфізема:								
відсутня	128	84,2	172	83,5	164	84,1	0,98	0,04
є	24	15,8	34	16,5	31	15,9		

Обстежені нами пацієнти, поряд із типовими нападами ядухи, відмічали наявність кашлю, задишки, загальної стомлюваності, серцебиття, головного болю, порушень сну. Під час об'єктивного огляду виявлялись сухі та вологі хрипи та ознаки емфіземи. Як видно із табл. 3.1.4, частота скарг, окрім відчуття посиленого серцебиття, вірогідно відрізнялась залежно від ІМТ. Так, кашель був у 68,7 % хворих на БА із ожирінням, у 53,4 % – із ЗМТ та у 51,3 % – із НМТ (p = 0,002). Причому, як сухий, так і вологий, кашель зустрічалися частіше у хворих із ожирінням порівняно із хворими із НМТ. Задишка турбувала майже всіх хворих на БА із ожирінням (93,3 %), що було вірогідно частіше порівняно із хворими із ЗМТ та НМТ (p = 0,001). Аналізуючи важкість задишки залежно від ФН, слід зазначити, що у спокої вона була вдвічі частіше у пацієнтів із ожирінням порівняно із хворими із ЗМТ та у 2,6 рази порівняно із пацієнтами із НМТ. Задишка при незначному ФН була у 4,4 рази частіше у хворих на БА із ожирінням порівняно із такою у хворих із ЗМТ та НМТ, що свідчить про зв'язок інтенсивності задишки у хворих на БА із ІМТ. Загальна слабкість та втомлюваність були у 3,3 рази частіше у хворих на БА із ожирінням порівняно з хворими із НМТ та у 2,9 рази порівняно із хворими з ЗМТ (p = 0,001). Скарги на печію були також в 4,3 та 3,0 рази частіше у пацієнтів із ожирінням порівняно з пацієнтами з НМТ і ЗМТ. Порушення сну були в кожного другого пацієнта з ожирінням, в кожного третього – із ЗМТ та кожного четвертого – із НМТ. Згідно з результатами об'єктивного обстеження вірогідної відмінності за частотою хрипів (p = 0,07) та ознак емфіземи легень (p = 0,98) залежно від ІМТ не виявлено.

Усі обстежені хворі були класифіковані за тяжкістю перебігу, як такі, що мають легку, середньої тяжкості або тяжку персистуючу БА. Серед обстежених 553 хворих на БА було 88 пацієнтів із легким перебігом (15,91 %), 175 пацієнтів – із перебігом середньої тяжкості (31,65 %) та 290 – із тяжким (52,44 %). Результати проведеного аналізу тяжкості перебігу та контролю БА залежно від ІМТ представлено в табл. 3.5. Встановлено, що тяжкий перебіг захворювання зустрічався у хворих на БА із ожирінням частіше у 2 та 1,7 рази

порівняно із хворими, які мали НМТ та ЗМТ. У цілому, серед пацієнтів із тяжким перебігом було 49,3 % хворих із ожирінням, 31,4 % – із ЗМТ та 19,3 % із НМТ. За наявності перебігу середньої тяжкості переважну більшість становили хворі із ЗМТ (59,4 %), а за легкого перебігу превалювали пацієнти із НМТ (72,7 %). Таким чином, тяжкий перебіг БА частіше зустрічається у хворих із ожирінням, а легкий – переважно за наявності НМТ.

Таблиця 3.5

Тяжкість перебігу бронхіальної астми залежно від індексу маси тіла

Перебіг	< 25, n = 152		≥ 25 < 30, n = 206		≥ 30, n = 195		χ^2/F	p
	n	%	n	%	n	%		
Легкий, n = 88	64	42,1	11	5,3	13	6,7	153,3	0,001
Середній, n = 175	32	21,1	104	50,5	39	20		
Тяжкий, n = 290	56	36,8	91	44,2	143	73,3		
Симптоми	M ± m		M ± m		M ± m			
Нічні	1,4±0,10		1,48 ± 0,09		2,03 ± 0,09		13,1	0,001
Ранкові	1,45 ± 0,10		1,47 ± 0,09		2,29 ± 0,10		24,1	0,001
Обмеження активності	1,04 ± 0,09		1,24 ± 0,09		1,96 ± 0,09		28,2	0,001
Задишка	1,34 ± 0,10		1,28 ± 0,09		2,03 ± 0,09		20,0	0,001
Загальна оцінка	1,3 ± 0,08		1,35 ± 0,08		2,07 ± 0,08		30,6	0,001
Контроль	n	%	n	%	n	%	χ^2	p
Повний, n = 189	75	49,3	97	92,5	0,001	8,7	92,5	0,001
Частковий, n = 162	41	27,0	52	25,2	69	35,4		
Відсутній, n = 202	36	23,7	57	27,7	109	55,9		

Дослідження частоти та виразності основних клінічних симптомів, загальної оцінки контролю у хворих на БА залежно від ІМТ показало, що частота нічних та ранкових симптомів, задишка, утруднене дихання вірогідно частіше спостерігалися у хворих із ожирінням порівняно із хворими із НМТ та ЗМТ (усі p = 0,001). Вища частота симптомів у коморбідних пацієнтів свідчить про наявність у них тяжчого перебігу захворювання. Це знайшло

підтвердження і під час загальної оцінки рівня контролю БА, який був, відповідно, найнижчим у пацієнтів із супутнім ожирінням.

Детальний аналіз рівня контролю захворювання з урахуванням ІМТ обстежених пацієнтів показав, що неконтрольована БА була вірогідно частіше у хворих із супутнім ожирінням порівняно із пацієнтами із НМТ та ЗМТ. Аналіз рівня контролю БА показав суттєву відмінність щодо частоти контрольованої, частково контрольованої та неконтрольованої БА залежно від ІМТ. Серед пацієнтів із неконтрольованою БА 54 % становили хворі із ожирінням, 28,2 % – із ЗМТ та 17,8 % – із НМТ. Бальна оцінка також підтвердила нижчий рівень контролю БА, асоційованої із ожирінням, що може свідчити про обтяжливий вплив ожиріння на перебіг та контроль захворювання.

Відомо, що виразність клінічних симптомів (напади задухи, задишка, зниження толерантності до ФН) є проявом інтенсивності бронхообструктивного синдрому. Тому було проведено дослідження ФЗД з використанням бронхомоторного тесту у пацієнтів із БА з урахуванням ІМТ наведено в табл. 3.6.

Таблиця 3.6

Функція зовнішнього дихання у хворих на бронхіальну астму залежно від індексу маси тіла

Показники	Індекс маси тіла, кг/м^2			F	p
	< 25, n = 152	≥ 25 < 30, n = 206	≥ 30, n = 195		
ОФВ$_1$,%	75,2 ± 0,83	73,5 ± 0,87	53,5 ± 0,94	182,5	0,001
ФЖЄЛ, %	85,8 ± 0,84	86,9 ± 0,90	76,9 ± 1,12	37,1	0,001
ΔОФВ$_1$,%	15,3 ± 0,27	16,5 ± 0,24	14,1 ± 0,26	26,4	0,001
ОФВ$_1$/ФЖЄЛ	98,1 ± 1,54	93,5 ± 4,7	56,5 ± 3,4	46,9	0,001

Встановлено, що ступінь порушень ОФВ$_1$, ЖЄЛ, індексу Тіффно максимальний у хворих на БА із ожирінням. Інтенсивність бронхообструктивного синдрому у хворих на БА з ожирінням є вищою

порівняно із хворими із НМТ та ЗМТ та поєднується із нижчою його зворотністю. Ймовірно, при поєднанні БА і ожиріння може посилюватись порушення прохідності ДШ і впливати на процеси їх ремоделювання, підтвердженням чого є нижчий рівень зворотності бронхіальної обструкції за наявності ожиріння. Результати проведеного аналізу частоти загострень БА, необхідності застосування системних ГК протягом року, а також пневмоній в анамнезі хворих представлено в табл. 3.7.

Таблиця 3.7

Частота ускладнень бронхіальної астми залежно від індексу маси тіла

Індекс маси тіла	Клінічні параметри				χ^2	з
Потреба у застосуванні системних стероїдів 2 або більше разів на рік						
	n		%			
НМТ	99		27,4		4,36	0,113
ЗМТ	130		36,0			
Ожиріння	132		36,6			
Кількість епізодів загострення за попередній рік						
	До 2		3 і більше		χ^2	р
	n	%	n	%		
НМТ	41	23,4	33	17,7	96,1	0,001
ЗМТ	53	30,3	55	29,6		
Ожиріння	81	46,7	98	52,7		
Діагноз пневмонії в анамнезі					χ^2	р
	n		%			
НМТ	29		14,8		37,6	0,001
ЗМТ	70		35,7			
Ожиріння	97		49,5			

Як бачимо із вищенаведеної таблиці, потреба у застосуванні системних стероїдів 2 і більше разів на рік для лікування загострень БА була у 361 (65,3 %) хворих. Результати нашого дослідження демонструють, що частота

потреби у використанні системних ГК два і більше разів не відрізнялась залежно від ІМТ (p = 0,113). Кількість епізодів загострень у цілому і, зокрема, 3 і більше разів, була вищою у хворих на БА із ожирінням порівняно із хворими із ЗМТ та НМТ (p = 0,001). Частота пневмоній в анамнезі також була вірогідно вищою за наявності ожиріння (p = 0,001) порівняно із НМТ та ЗМТ.

Результати дослідження ЯЖ за опитувальником AQLQ наведено в табл. 3.8.

Таблиця 3.8

Якість життя хворих на бронхіальну астму залежно від індексу маси тіла

Показники	Індекс маси тіла, кг/м^2			F	p
	< 25	≥ 25 < 30	≥ 30		
	n = 152	n = 206	n = 195		
Симптоми	5,82 ± 0,07	5,15 ± 0,09	4,58 ± 0,09	44,2	0,001
Емоційний стан	5,99 ± 0,06	5,18 ± 0,10	4,69 ± 0,10	43,5	0,001
Зовнішні подразники	5,95 ± 0,06	5,16 ± 0,11	4,66 ± 0,09	43,6	0,001
Обмеження активності	5,97 ± 0,07	5,12 ± 0,12	4,67 ± 0,11	41,3	0,001
Загальна оцінка	5,94 ± 0,05	5,15 ± 0,09	4,65 ± 0,09	50,3	0,001

Показники ЯЖ у хворих на БА були зниженими порівняно з розрахунковим максимумом (7 балів). Пацієнти усіх груп відмічали обмеження активності, наявність симптомів захворювання, що супроводжувалося порушенням емоційного стану. Виразність даних змін збільшувалась у міру росту ІМТ: від НМТ до ЗМТ та до ожиріння. Усі пацієнти підпадали під вплив оточуючого середовища, що знайшло підтвердження при оцінці даного показника за анкетою, який становив (5,95 ± 0,06) балів у хворих на БА з НМТ проти (4,66 ± 0,09) балів у пацієнтів із ожирінням (p = 0,001). Загальна оцінка ЯЖ, яка включає наявність симптомів, виразність обмеження активності та чутливості до зовнішніх подразників, порушень емоційного

стану, показала, що її рівень був нижчим у хворих на БА із ожирінням порівняно із пацієнтами із ЗМТ і НМТ.

Висновки. Проведений аналіз анамнестичних, клінічних та інструментальних показників, тяжкості перебігу, контролю захворювання та ЯЖ пацієнтів залежно від ІМТ дозволив виділити особливості БА, асоційованої із ожирінням. Встановлено вищу частоту: обтяженої спадковості; загострень у холодну пору року; метеочутливості, ГРВІ та стресу, як чинників загострення, поєднання неспецифічних тригерних чинників загострення; нічних та денних симптомів із застосуванням сальбутамолу, скарг на кашель, задишку, у тому числі, в спокої, появи її при незначному ФН; загальної слабкості та втомлюваності, порушень сну та печії; тяжкого перебігу захворювання та неконтрольованої БА, що супроводжувались більш вираженими порушеннями ФЗД; загострень і пневмоній. Поряд із цим, ЯЖ була нижчою у хворих на БА із ожирінням порівняно із пацієнтами із ЗМТ і НМТ.

3.2. Аналіз клінічного перебігу бронхіальної астми залежно від віку дебюту

Відомо, що БА із пізнім початком у ранньому підлітковому віці або у дорослому, асоційована із іншим клінічним фенотипом, ніж БА із раннім початком. Ми провели порівняння фенотипів ранньої та пізньої БА шляхом аналізу клінічних симптомів, тяжкості перебігу, рівня контролю захворювання, обсягу медикаментозного лікування, частоти виникнення ускладнень та ЯЖ пацієнтів. Обстежені пацієнти (553 хворих на БА) були поділені залежно від віку дебюту захворювання на 2 групи: 271 хворих (49 %) із раннім початком (середній вік початку (9,79 ± 0,21) років) склали I групу, а 282 хворих (51 %) – із пізнім (середній вік початку (33,87 ± 0,87) років) склали II групу.

Результати проведеного аналізу клінічної характеристики хворих на БА залежно від віку дебюту без урахування маси тіла наведені в табл. 3.9.

Таблиця 3.9

Клінічна характеристика хворих на бронхіальну астму із різним віком дебюту

Показники		Ранній дебют, n = 271	Пізній дебют, n = 282	F/χ^2	p
Кількість хворих, %		49	51		
Вік, роки		36,4 ± 0,87	48,1 ± 1,01	F = 77,7	0,001
Стать, n/(%)	ж	190/(70,1)	170/(60,3)	χ^2 = 5,87	0,015
	ч	81/(29,9)	112/(39,7)		
Вік дебюту, роки		9,8 ± 0,21	33,9 ± 0,87	F = 687,5	0,001
Тривалість БА, роки		26,6 ± 0,92	14,2 ± 0,54	F = 136,7	0,001
Обтяжена спадковість, n/(%)		118/(43,5)	87/(30,9)	χ^2 = 9,54	0,002
Професійні чинники, n/(%)		51/(18,8)	51/(18,1)	χ^2 = 0,05	0,83
ІМТ, кг/м^2		28,0 ± 0,35	27,9 ± 0,32	F = 0,015	0,90

Примітка у цій і наступних таблицях: p – достовірність відмінності між показниками груп хворих на БА залежно від віку дебюту.

Як бачимо у табл. 3.2.1, пацієнти із ранньою БА були молодшими, ніж із пізньою (p = 0,001). Серед обстежених хворих на БА із раннім і пізнім віком дебюту переважали жінки. Вік дебюту був вірогідно молодший, а тривалість захворювання вірогідно вища у хворих на ранню БА порівняно із пізньою. Обтяжену спадковість відмічено в 1,4 разу частіше серед хворих із раннім дебютом БА порівняно із хворими із пізнім (p = 0,001). Аналіз наявних професійних чинників в анамнезі хворих на БА показав однакову їх частоту у хворих обох груп. Показник ІМТ у хворих на БА із раннім і пізнім початком захворювання вірогідно не відрізнявся (p = 0,9).

Клінічна характеристика хворих та чинників загострень БА із раннім віком дебюту залежно від ІМТ наведена у табл. 3.10.

Таблиця 3.10

Клінічна характеристика хворих та чинники загострень бронхіальної астми із раннім дебютом

Показники		≤ 25, n = 84	>25 < 30, n = 87	> 30, n = 100	F/χ^2	p
1		2	3	4	5	6
Кількість хворих, %		31,0	32,1	36,9		
Вік, роки		30,1 ± 1,02	31,8 ± 1,08	45,6 ± 1,61	F = 43,9	0,001
Стать, n/(%)	ж	57/(30,0)	63/(33,2)	70/(36,8)	χ^2 =0,42	0,81
	ч	27/(33,3)	24/(29,6)	30/(37,0)		
Вік дебюту, роки		9,9 ± 0,33	10,3 ± 0,37	9,3 ± 0,38	F = 1,92	0,15
Тривалість БА, роки		20,1 ± 1,02	21,6 ± 1,14	36,3 ± 1,73	F = 43,9	0,001
ІМТ*, кг/м^2		21,6 ± 0,21	27,2 ± 0,17	34,2 ± 0,37	F=538,7	0,001

Продовження таблиці 3.10								
1	2	3	4	5	6	7	8	9
	n	%	n	%	n	%	χ^2	P
Обтяжена спадковість	27	22,9	50	42,4	41	34,7	11,6	0,003
Професійні чинники	19	37,2	31	60,8	1	2	37,7	0,001
Сезонність загострень:								
цвітіння рослин	59	70,2	44	50,6	57	57	7,11	0,029
холодна пора року	20	23,8	35	40,2	53	53	16,2	0,001
Метеочутливість	29	34,5	36	41,4	55	55	8,19	0,017
ГРВІ**	25	29,8	17	19,5	54	54	25,9	0,001
ФН***	30	35,7	29	33,3	32	32	0,29	0,87
Стресові чинники	24	28,6	42	48,3	53	53	12,4	0,002
Поєднання чинників	26	31,0	45	51,7	67	67	23,8	0,001

Примітки: р – достовірність відмінності між показниками груп хворих на БА залежно від ІМТ.

Аналіз даних показників у хворих на БА із раннім дебютом показав, що вік був старшим у хворих із ожирінням порівняно із хворими із НМТ і ЗМТ. Відмінностей за статтю та віком дебюту не виявлено, проте тривалість була вірогідно вищою за наявності ожиріння. У хворих на ранню БА із ожирінням симптоми загострення захворювання були пов'язані у 2,2 рази частіше із холодною порою року порівняно із пацієнтами з НМТ. У групі пацієнтів із БА з НМТ вірогідне частіше були загострення зумовлені цвітінням рослин, а холодовий чинник був у якості тригера загострення був рідше. Метеочутливість, як причина загострення БА, була вірогідно частіше у пацієнтів із ожирінням порівняно із пацієнтами із НМТ та ЗМТ. Частота ГРВІ і стресових чинників, як причин загострення, також вірогідно відрізнялась залежно від ІМТ та була найвищою у хворих на БА із ожирінням. Поєднання

чинників загострення за наявності БА та ожиріння спостерігалось в 1,3 та 2,2 рази частіше порівняно із хворими на БА із ЗМТ і НМТ (p = 0,001).

Результати аналізу клінічних показників у хворих на пізню БА залежно від ІМТ наведено в табл. 3.11

Таблиця 3.11

Клінічна характеристика хворих на бронхіальну астму із пізнім дебютом залежно від індексу маси тіла

ІМТ		≤ 25, n = 68		>25 < 30, n = 119		> 30, n = 95		F/χ^2	p
Кількість хворих, %		18,6		40,5		40,9			
ІМТ*, кг/м^2		21,6 ± 0,27		26,8 ± 0,14		33,9 ± 0,34		F= 461,1	0,001
Вік, роки		47,4 ± 2,02		49,3 ± 1,54		47,2 ± 1,77		F = 0,47	0,63
Стать, n/(%)	ж	38/(22,4)		75/(44,1)		57/(33,5)		χ^2 = 0,93	0,625
	ч	30/(26,8)		44/(39,3)		38/(33,9)			
Вік дебюту, роки		35,3 ± 2,02		36,2 ± 1,26		30,0 ± 1,42		F = 5,13	0,006
Тривалість, роки		12,2 ± 0,86		13,1 ± 0,76		17,1 ± 1,08		F = 7,88	0,001
		n	%	n	%	n	%	χ^2	p
1		2	3	4	5	6	7	8	9
Обтяжена спадковість		15	17,2	42	48,3	30	34,5	3,58	0,17
Професійні шкідливості		10	19,6	4	7,8	37	72,6	45,9	0,001
Сезонність загострень:									
цвітіння рослин		25	36,8	43	36,1	27	28,4	1,79	0,41

Продовження таблиці 3.11								
1	2	3	4	5	6	7	8	9
холодна пора року	24	35,3	56	47,1	86	90,5	61,8	0,001
Метеочутливість	7	10,3	21	17,6	44	46,3	33,8	0,001
ГРВІ	15	2,1	19	16,0	66	69,5	73,1	0,001
ФН	32	47,1	17	14,3	48	50,5	37,1	0,001
Стресові чинники	5	7,4	28	23,5	44	46,3	31,8	0,001
Поєднання чинників	6	8,8	30	25,2	77	81,1	105,0	0,001

Примітки в цій та наступних таблицях: p – достовірність відмінності між показниками груп хворих на БА залежно від ІМТ.

У хворих на пізню БА не виявлено відмінностей за віком і статтю залежно від ІМТ. Тривалість БА була більшою за наявністю ожиріння порівняно із такою при НМТ і ЗМТ (p = 0,001). У хворих із ожирінням частота симптомів загострення захворювання не залежала від маси тіла (p = 0,41). Загострення, що пов’язані із холодною порою року, були в 1,9 та 2,6 рази частіше при ожирінні порівняно із пацієнтами із ЗМТ та НМТ. У групі пацієнтів із БА з ожирінням вірогідне частіше були загострення зумовлені метеочутливістю, ГРВІ, стресовими чинниками порівняно із пацієнтами із НМТ та ЗМТ. Поєднання чинників загострення за наявності БА та ожиріння спостерігалось в 3,2 та 9,2 рази частіше порівняно із такою у хворих на БА із ЗМТ і НМТ (p = 0,001).

Результати аналізу клінічних симптомів обстежених хворих на ранню та пізню БА залежно від ІМТ на етапі скринінгу представлено в табл. 3.12.

При аналізі скарг пацієнтів із ранньою БА виявили, що відсутні напади були лише у кожного четвертого хворого з НМТ, у кожного п'ятого – із ЗМТ, а напади із частотою 3 і більше в тиждень були частіше за наявності ожиріння в 1,4 рази порівняно із хворими з НМТ. Частота нічних нападів в місяць не відрізнялась залежно від ІМТ (p = 0,79). Частота застосування сальбутамолу

0 – 1 рази в день спостерігалась у 29,8 % хворих із НМТ і лише у 6 % із ожирінням.

Таблиця 3.12

Частота нападів у хворих на ранню та пізню бронхіальну астму залежно від індексу маси тіла

Ранній дебют									
Характеристика		< 25, n = 84		≥ 25 < 30, n = 87		≥ 30, n = 100		χ^2	p
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%		
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Частота нападів із застосуванням сальбутамолу/ тиждень	0	21	25,0	18	20,7	0	0	31,6	0,001
	1 – 2	24	28,6	20	23,0	35	35		
	3 – 4	20	23,8	18	20,7	34	34		
	5 і >	19	22,6	31	35,6	31	31		
Частота нападів із застосуванням сальбутамолу вночі/місяць	0	16	19,0	11	12,6	13	13,0	3,09	0,79
	1 – 2	25	29,8	29	33,4	29	29,0		
	3 – 4	17	20,2	17	19,5	26	26,0		
	5 і >	26	31,0	30	34,5	32	32,0		
Частота застосування сальбутамолу/ день	0 – 1	25	29,8	18	20,7	6	6,0	20,7	0,002
	2 – 3	37	44,0	36	41,4	57	57,0		
	4 – 5	9	10,7	15	17,2	20	20,0		
	6 і >	13	15,5	18	20,7	17	17,0		
Пізній дебют									
Характеристика		< 25, n = 68		≥ 25 < 30, n = 119		≥ 30, n = 95		χ^2	p
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%		

Продовження таблиці 3.12									
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Частота нападів із застосуванням сальбутамолу/ тиждень	0	0	0	0	0	0	0	97,2	0,001
	1 – 2	49	72,1	73	61,3	4	4,2		
	3 – 4	5	7,4	9	7,6	20	21,1		
	5 і >	14	20,6	37	31,1	71	74,7		
Частота нападів із застосуванням сальбутамолу вночі/місяць	0	24	35,3	43	36,1	6	6,3	49,8	0,001
	1 – 2	27	39,7	32	26,9	36	37,9		
	3 – 4	10	14,7	34	28,6	21	22,1		
	5 і >	7	10,3	10	8,4	32	33,7		
Частота застосування сальбутамолу/ день	0 – 1	49	72,1	72	60,5	0	0	112,4	0,001
	2 – 3	4	5,9	5	4,2	20	21,1		
	4 – 5	4	5,9	11	9,2	20	21,1		
	6 і >	11	16,1	31	26,1	55	57,9		

Частота нападів із застосуванням сальбутамолу/тиждень у хворих на БА із пізнім дебютом залежала також від ІМТ (p = 0,001). Якщо частота застосування сальбутамолу 1 – 2 рази в тиждень була у 72,1 % хворих із НМТ, то у 74,7 % хворих із ожирінням вона становила 5 та більше разів. Відсутні нічні симптоми із застосуванням сальбутамолу були у кожного третього хворого із НМТ та лише у 6,3 % хворих із ожирінням. 5 та більше разів на місяць користувались сальбутамолом 10,3 % пацієнтів із НМТ та 33,7 % із ожирінням, а 6 і більше разів на день застосовували сальбутамол 16,1 % хворих із НМТ, 26,1 % – із ЗМТ та 57,9 % – із ожирінням. Таким чином, частота денних та нічних симптомів, застосування сальбутамолу була вищою у хворих на пізню БА за наявності ожиріння порівняно із НМТ і ЗМТ.

Результати аналізу скарг та даних об'єктивного обстеження хворих на ранню БА залежно від ІМТ представлено в табл. 3.13

Скарги на кашель, задишку, загальну слабкість, печію, порушення сну були вірогідно частіше у пацієнтів із ожирінням порівняно із такими у хворих із НМТ. Частота скарг на відчуття посиленого серцебиття та даних об’єктивного обстеження (хрипи сухі та вологи, ознаки емфіземи) не відрізнялась залежно від ІМТ.

Таблиця 3.13

Скарги та дані об'єктивного обстеження хворих на ранню бронхіальну астму залежно від індексу маси тіла

Скарги хворих	< 25, n = 84		≥ 25 < 30, n = 87		≥ 30, n = 100		p	χ^2
	n	%	n	%	n	%		
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Кашель:								
відсутній	39	46,4	36	41,4	41	41,0	0,001	20,7
сухий	11	13,1	25	28,7	41	41,0		
з мокротинням	34	40,5	26	29,9	18	18,0		
Задишка:								
відсутня	38	45,2	37	42,5	6	6,0	0,001	57,4
у спокої	4	4,8	7	8,0	11	11,0		
при незначному ФН	13	15,5	13	14,9	48	48,0		
при значному ФН	10	14,7	31	26,1	29	30,5		
Загальна слабкість, втомлюваність:								
відсутні	63	75,0	60	69,0	12	12,0	0,001	91,3
є	21	25,0	27	31,0	88	88,0		

Продовження таблиці 3.13								
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Відчуття посиленого серцебиття:								
відсутнє	28	33,3	27	31,0	44	44,0	0,142	3,91
є	56	66,7	60	69,0	56	56,0		
Головний біль:								
відсутній	43	51,2	38	43,7	76	76,0	0,001	22,2
є	41	48,8	49	56,3	24	24,0		
Печія:								
відсутня	67	79,8	58	66,7	33	33,0	0,001	44,8
є	17	20,2	29	33,3	67	67,0		
Порушення сну, безсоння:								
відсутні	60	71,4	45	51,7	47	47,0	0,001	12,1
є	24	28,6	42	48,3	53	53,0		
Хрипи:								
відсутні	16	19,0	19	21,8	29	29,0	0,31	4,75
сухі	35	41,7	43	49,4	40	40,0		
вологі	33	39,3	25	28,7	31	31,0		
Емфізема:								
відсутня	65	77,4	62	71,3	77	77,0	0,57	1,11
є	19	22,6	25	28,7	23	23,0		

Результати аналізу скарг та даних об'єктивного обстеження хворих на пізню БА залежно від ІМТ представлено в табл. 3.14

Таблиця 3.14

Скарги та дані об'єктивного обстеження хворих на пізню бронхіальну астму залежно від індексу маси тіла

Скарги хворих	< 25, n = 68		≥ 25 < 30, n = 119		≥ 30, n = 95		χ^2	p
	n	%	n	%	n	%		
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Кашель:								
відсутній	35	51,5	60	50,4	20	21,1	46,8	0,001
сухий	31	45,6	24	20,2	34	35,8		
вологий	2	2,9	35	29,4	41	43,1		
Задишка:								
відсутня	52	76,5	73	61,3	7	7,4	113,1	0,001
у спокої	2	2,9	4	3,3	9	9,5		
при незначному ФН	4	5,9	11	9,2	50	52,6		
при значному ФН	10	14,7	31	26,1	29	30,5		
Загальна слабкість, втомлюваність:								
відсутні	50	73,5	85	71,4	18	18,9	33,8	0,001
є	18	26,5	34	28,6	77	81,1		

Продовження таблиці 3.14

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Відчуття посиленого серцебиття:								
відсутнє	25	36,8	54	45,4	23	24,2	10,3	0,006
є	43	63,2	65	54,6	72	75,8		
Головний біль:								
відсутній	49	72,1	52	49,5	87	100	60,5	0,001
є	19	27,9	53	50,5	0	0		
Печія:								
відсутня	58	85,3	95	79,8	11	11,6	128,3	0,001
є	10	14,7	24	20,2	84	88,6		
Порушення сну, безсоння:								
відсутні	52	76,5	91	76,5	51	53,7	15,2	0,001
є	16	23,5	28	23,5	44	46,3		
Хрипи:								
відсутні	10	14,7	25	21,0	27	28,4	6,63	0,16
сухі	29	42,6	46	38,7	41	43,2		
вологі	29	42,6	48	40,3	27	28,4		
Емфізема:								
відсутня	63	92,6	110	92,4	87	91,6	0,96	0,08
є	5	7,4	9	7,6	8	8,4		

Як представлено в даній таблиці, хворі на БА із пізнім дебютом та наявним ожирінням частіше в 1,6 разу мали персистуючий кашель порівняно із пацієнтами з НМТ. Зокрема, вологий кашель був у 43,1 % хворих на БА із ожирінням та лише у 2,9 % хворих з НМТ. Задишка була відсутня у 76,5 % пацієнтів із НМТ та лише у 7,4 % хворих із ожирінням. Загальна слабкість, посилене серцебиття, печія, порушення сну були частіше у пацієнтів із ожирінням порівняно із такими у хворих із НМТ. Наявність хрипів та ознак емфіземи не залежали від ІМТ хворих на пізню БА, як і у хворих із раннім початком захворювання.

Результати проведеного аналізу тяжкості перебігу БА залежно від віку дебюту та ІМТ представлено в табл. 3.15.

Таблиця 3.15

Перебіг бронхіальної астми із різним дебютом залежно від індексу маси тіла

Ранній дебют, n = 271								
Перебіг	< 25, n = 84		≥ 25 < 30, n = 87		≥ 30, n = 100		χ^2	p
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%		
Легкий, n = 30	21	25	3	3,5	6	6	33,4	0,001
Середній, n = 61	20	23,8	27	31,0	14	14		
Тяжкий, n = 180	43	51,2	57	65,5	80	80		
Пізній дебют, n = 282								
Перебіг	< 25, n = 68		≥ 25 < 30, n = 119		≥ 30, n = 95		χ^2	p
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%		
Легкий, n = 58	43	74,1	8	6,7	7	7,4	138,8	0,001
Середній, n = 114	12	10,5	77	64,7	25	26,3		
Тяжкий, n = 110	13	11,8	34	28,6	63	66,3		

Встановлено, що тяжкий перебіг захворювання зустрічався у хворих на ранню БА із ожирінням частіше в 1,2 та 1,6 рази порівняно із хворими, які мали ЗМТ і НМТ. У цілому, серед пацієнтів із тяжким перебігом було 44,4 % хворих із ожирінням, 31,7 % – із ЗМТ та 29,9 % – із НМТ. За наявності перебігу середньої тяжкості 32,8 % становлять хворі із НМТ, 44,3 % із ЗМТ та лише 22,9 % із НМТ. За легкого перебігу превалювали пацієнти із НМТ (70 %). Таким чином, тяжкий перебіг ранньої БА частіше зустрічається у хворих із ожирінням, а легкий – переважно за наявності НМТ. Серед хворих на пізню БА із легким перебігом переважали пацієнти із НМТ (74,1 %), із середньої важкості перебігом – із ЗМТ (67,5 %), а із тяжким – пацієнти із ожирінням (57,3 %).

Дослідження частоти та виразності основних клінічних симптомів, загальної оцінки контролю у хворих на БА залежно від ІМТ та віку дебюту представлено у табл. 3.16.

Таблиця 3.16

Рівень контролю бронхіальної астми залежно від індексу маси тіла та віку дебюту

Ранній дебют, n = 271					
Симптоми	Індекс маси тіла, кг/м^2			F	p
	< 25	≥ 25 < 30	≥ 30		
	n = 84	n = 87	n = 100		
1	2	3	4	5	6
Нічні	1,71 ± 0,14	1,93 ± 0,14	1,98 ± 0,14	0,99	0,37
Ранкові	1,63 ± 0,14	1,92 ± 0,15	2,55 ± 0,15	10,4	0,001
Обмеження активності	1,32 ± 0,13	1,67 ± 0,14	2,04 ± 0,13	7,35	0,001
Задишка	1,55 ± 0,14	1,7 ± 0,14	2,04 ± 0,13	3,59	0,029
Утруднення дихання	1,51 ± 0,13	1,59 ± 0,15	2,08 ± 0,14	5,11	0,007

Продовження таблиці 3.16					
1	2	3	4	5	6
Загальна оцінка	1,54 ± 0,11	1,76 ± 0,13	2,14 ± 0,11	7,09	0,001
Пізній дебют, n = 282					
Симптоми	Індекс маси тіла, кг/м^2			F	p
	< 25	≥ 25 < 30	≥ 30		
	n = 68	n = 119	n = 95		
Нічні	1,01 ± 0,12	1,14 ± 0,10	2,08 ± 0,14	22,1	0,001
Ранкові	1,22 ± 0,14	1,13 ± 0,10	2,01 ± 0,13	15,5	0,001
Обмеження активності	0,71 ± 0,11	0,93 ± 0,12	1,89 ± 0,13	27,3	0,001
Задишка	1,07 ± 0,16	0,97 ± 0,12	2,01 ± 0,11	20,6	0,001
Утруднення дихання	0,97 ± 0,16	1,04 ± 0,11	1,97 ± 0,11	20,4	0,001
Загальна оцінка	0,99 ± 0,12	1,05 ± 0,07	1,99 ± 0,11	30,8	0,001

У хворих на ранню БА частота нічних симптомів не відрізнялась залежно від ІМТ (p = 0,37). Ранкові симптоми, обмеження активності, задишка, утруднене дихання були вірогідно частіше у хворих на БА із ожирінням порівняно із хворими із НМТ та ЗМТ (усі p < 0,05). Це свідчить про наявність у коморбідних пацієнтів нижчого рівня контролю захворювання. Це знайшло підтвердження і під час загальної оцінки рівня контролю БА, який був, відповідно, найнижчим у пацієнтів із супутнім ожирінням. У хворих на пізню БА всі симптоми були більш вираженими за наявності ожиріння порівняно із пацієнтами із НМТ та ЗМТ (всі p = 0,001).

Аналіз частоти контрольованої, частково контрольованої та неконтрольованої БА залежно від віку дебюту та ІМТ наведено в табл. 3.17.

Таблиця 3.17

Контроль бронхіальної астми залежно від індексу маси тіла та віку дебюту

Ранній дебют, n = 271								
Контроль	< 25, n = 84		≥ 25 < 30, n = 87		≥ 30, n = 100		χ^2	p
	n	%	n	%	n	%		
Повний, n = 60	25	29,8	23	26,4	12	12,0	15,2	0,004
Частковий, n = 94	34	40,5	26	29,9	34	34,0		
Відсутній, n =117	25	29,8	38	43,7	54	54,0		
Пізній дебют, n = 282								
Контроль	< 25, n = 68		≥ 25 < 30, n = 119		≥ 30, n = 95		χ^2	p
	n	%	n	%	n	%		
Повний, n = 129	50	73,5	74	62,2	5	5,3	101,2	0,001
Частковий, n = 68	7	10,3	26	21,8	35	36,8		
Відсутній, n = 85	11	16,2	19	16,0	55	57,9		

Аналіз рівня контролю ранньої БА показав суттєву відмінність щодо частоти повного, часткового та відсутнього контролю залежно від ІМТ (p = 0,004). Так, у пацієнтів із раннім дебютом захворювання встановлено, що неконтрольована БА була вірогідно частіше у хворих із ожирінням порівняно із пацієнтами із НМТ та ЗМТ. Серед пацієнтів із неконтрольованою ранньою БА 46,1 % становили хворі із ожирінням, 32,5 % – із ЗМТ та 21,4 % – із НМТ. У хворих на пізню БА встановлено також вірогідну відмінність рівня контролю залежно від ІМТ (p = 0,001). Повний контроль БА був частіше у хворих із НМТ (73,5 %) порівняно із хворими із ожирінням (5,3 %). Серед пацієнтів із відсутнім контролем БА було 64,7 % – із ожирінням, 22,4 % – із ЗМТ та 12,9 % – із НМТ.

Таким чином, бальна оцінка рівня контролю та частота неконтрольованого перебігу у хворих на ранню та пізню БА підтверджують нижчий рівень контролю за наявності ожиріння. Виявлена асоціація може свідчити про обтяжливий вплив ожиріння на контроль захворювання незалежно від віку дебюту.

Відомо, що наявність та виразність клінічних симптомів асоційовані із порушеннями ФЗД. Результати проведеного дослідження ФЗД з використанням бронхомоторного тесту у пацієнтів із БА з урахуванням віку дебюту та ІМТ наведені в табл. 3.18.

Таблиця 3.18

Функція зовнішнього дихання у хворих на бронхіальну астму залежно від віку дебюту та індексу маси тіла

Ранній дебют, n = 271					
Показники	≤ 25, n = 84	> 25 < 30, n = 87	> 30, n = 100	F	p
$ОФВ_1$,%	74,9 ± 1,14	72,8 ± 1,32	52,7 ± 1,18	104,7	0,001
ФЖЄЛ, %	86,1 ± 1,16	86,4 ± 1,41	75,2 ± 1,49	22,04	0,01
$ОФВ_1$/ФЖЄЛ	87,1 ± 1,09	84,8 ± 1,05	70,8 ± 1,44	53,0	0,01
Δ$ОФВ_1$,%	15,7 ± 0,38	16,8 ± 0,35	14,9 ± 0,32	7,46	0,001
Пізній дебют, n = 282					
	≤ 25, n = 68	> 25 < 30, n = 119	> 30, n = 95	F	p
$ОФВ_1$,%	75,6 ± 1,20	73,3 ± 1,32	54,4 ± 1,44	69,7	0,001
ЖЄЛ, %	85,4 ± 1,22	86,2 ± 1,38	77,3 ± 1,65	11,25	0,001
$ОФВ_1$/ФЖЄЛ	88,8 ± 0,99	85,5 ± 0,91	71,3 ± 1,51	59,03	0,001
Δ$ОФВ_1$,%	14,8 ± 0,36	16,4 ± 0,33	13,2 ± 0,32	19,93	0,001

Аналіз показників ФЗД у хворих із раннім початком захворювання показав найбільше зниження прогнозованих значень $ОФВ_1$ і ЖЄЛ, а також

співвідношення $ОФВ_1$/ФЖЄЛ за наявності ожиріння порівняно із такими у хворих на БА із НМТ і ЗМТ. Збільшення обструкції ДШ супроводжувалося нижчою зворотністю $ОФВ_1$. За наявності пізнього дебюту БА у хворих із ожирінням також була максимально виражена бронхіальна обструкція та нижча її зворотність порівняно із хворими із НМТ та ЗМТ.

Результати проведеного аналізу частоти потреби застосування системних ГК протягом року, загострень БА, а також – пневмоній в анамнезі хворих залежно від віку дебюту представлено в табл. 3.19.

Таблиця 3.19

Частота ускладнень бронхіальної астми залежно від віку дебюту

Клінічні параметри					χ^2	p
Потреба у застосуванні системних стероїдів 2 або > разів/ рік						
Дебют	n		%			
Ранній:						
1	2		3		4	5
так	211		77,9		9,12	0,003
ні	60		22,1			
Пізній:						
так	150		53,2			
ні	132		46,8			
Кількість епізодів загострення за попередній рік						
	До 2		3 і більше		χ^2	p
Дебют	n	%	n	%		
Ранній:						
так	94	34,7	117	43,2	40,15	0,001
ні	60	22,1				
Пізній:						
так	81	28,7	69	24,5		
ні	132	46,8				

Продовження таблиці 3.19				
1	2	3	4	5
Діагноз пневмонії в анамнезі			χ^2	p
Дебют	n	%		
Ранній:				
так	119	44,1	0,001	18,27
ні	151	55,9		
Пізній:				
так	77	27,3		
ні	205	72,7		

Потреба у застосуванні системних стероїдів 3 або більше разів на рік, пневмонії в анамнезі виникали частіше у хворих на ранню БА порівняно із пізньою (p = 0,003; p = 0,001). Кількість загострень в цілому була вищою також у хворих на ранню (77,9 %) порівняно із пізньою (53,2 %) БА. 3 і більше загострень в рік були в 1,8 рази частіше у пацієнтів із раннім дебютом порівняно із пізнім.

Результати проведеного аналізу частоти загострень БА, необхідності застосування системних ГК протягом року, а також – пневмоній в анамнезі хворих з урахуванням віку дебюту та ІМТ представлено в табл. 3.20. Як бачимо, потреба у застосуванні системних стероїдів 2 і більше разів на рік для лікування загострень БА була у 211 (77,9 %) хворих на ранню та у 150 (53,2 %) хворих на пізню БА. Результати нашого дослідження демонструють, що частота потреби у використанні системних ГК три і більше разів відрізнялась залежно від ІМТ (p = 0,001). Так, у хворих на ранню БА майже половина (54,6 %) всіх потреб із застосування 2 і більше разів системних ГК була у пацієнтів із ожирінням. Кількість епізодів загострень 2 і більше разів на рік була вищою у хворих на БА із ожирінням, як із раннім, так і з пізнім дебютом порівняно із хворими із ЗМТ та НМТ. Частота пневмоній в анамнезі також була вірогідно вищою за наявності ожиріння у хворих на ранню та пізню БА (p = 0,001).

Таблиця 3.20

Частота ускладнень бронхіальної астми залежно від індексу маси тіла та віку дебюту

Індекс маси тіла	Пізній дебют, n = 282		Ранній дебют, n = 271	
	n	%	n	%
Застосування 2 або більше разів системних ГК за попередній рік				
НМТ	15	5,3	59	21,8
ЗМТ	44	15,6	64	23,6
Ожиріння	91	79,1	88	54,6
$\chi^2 = 38,33$; p = 0,001				

Кількість епізодів загострень за попередній рік												
Індекс маси тіла	Ні		До 2		3 і >		Ні		До 2		3 і >	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
НМТ	53	40,2	7	8,6	8	11,6	25	41,7	34	36,2	25	21,4
ЗМТ	75	56,8	27	33,3	17	24,6	23	38,3	26	27,7	38	32,5
Ожиріння	4	3,0	47	58,0	44	63,8	12	20,0	34	36,1	54	46,2
	$\chi^2 = 109,44$; p = 0,001						$\chi^2 = 15,19$; p = 0,004					

Діагноз пневмонії в анамнезі				
НМТ	5	6,5	24	20,2
ЗМТ	28	36,4	42	35,3
Ожиріння	44	57,1	53	44,5
$\chi^2 = 7,42$; p = 0,001				

Примітки: p – достовірність відмінності між показниками груп хворих на БА

залежно від ІМТ.

Таким чином, результати нашого дослідження, наведені у даній демонструють, що хворі на БА із раннім дебютом та із ожирінням, частіше, ніж пацієнти цієї групи, що не страждають на ожиріння, мають загострення БА, потребують пероральних стероїдів та вищі показники захворюваності на пневмонію в анамнезі. Пацієнти із пізнім дебютом БА та ожирінням також мали частіше загострення та діагноз пневмонії в анамнезі порівняно, ніж пацієнти цієї групи з НМТ та ЗМТ. Частота верифікації діагнозу пневмонії зростала із збільшенням ІМТ у хворих обох груп. Результати дослідження ЯЖ у хворих на БА за опитувальником AQLQ залежно від віку дебюту БА та ІМТ наведено в табл. 3.21.

Таблиця 3.21

Якість життя хворих на бронхіальну астму залежно від індексу маси тіла та віку дебюту

Ранній дебют					
Показники	Індекс маси тіла, кг/м^2			F	p
	< 25	≥ 25 < 30	≥ 30		
	n = 84	n = 87	n = 100		
1	2	3	4	5	6
Симптоми	5,9 ± 0,08	5,96 ± 0,09	5,4 ± 0,11	12,1	0,001
Емоційний стан	6,0 ± 0,10	6,1 ± 0,09	5,5 ± 0,13	9,51	0,001
Зовнішні подразники	5,9 ± 0,10	5,99 ± 0,09	5,4 ± 0,12	8,82	0,001
Обмеження активності	5,95 ± 0,11	6,0 ± 0,10	5,5 ± 0,13	5,58	0,004
Загальна оцінка	5,97 ± 0,08	5,96 ± 0,07	5,4 ± 0,11	11,7	0,001
Пізній дебют					
Показники	Індекс маси тіла, кг/м^2			F	p
	< 25	≥ 25 < 30	≥ 30		
	n = 68	n = 119	n = 95		

Продовження таблиці 3.21

1	2	3	4	5	6
Симптоми	5,9 ± 0,07	4,6 ± 0,14	3,8 ± 0,09	69,1	0,001
Емоційний стан	5,96 ± 0,06	4,5 ± 0,14	3,8 ± 0,11	64,8	0,001
Зовнішні подразники	5,99 ± 0,06	4,6 ± 0,14	3,9 ± 0,11	62,7	0,001
Обмеження активності	6,0 ± 0,07	4,5 ± 0,14	3,8 ± 0,09	73,3	0,001
Загальна оцінка	5,94 ± 0,06	4,6 ± 0,13	3,8 ± 0,09	70,3	0,001

Примітки: p – достовірність відмінності між показниками груп хворих на БА залежно від ІМТ.

Показники ЯЖ у хворих на БА були зниженими порівняно з розрахунковим максимумом. Пацієнти із різною масою тіла відмічали наявність симптомів захворювання, що супроводжувалося порушенням емоційного стану, обмеженням повсякденної активності, впливом зовнішніх подразників. Виразність даних змін збільшувалась у міру росту ІМТ: від НМТ до ЗМТ та до ожиріння. Усі пацієнти підпадали під вплив оточуючого середовища, що знайшло підтвердження при оцінці даного показника за анкетою, який становив (5,9 ± 0,10) балів у хворих на ранню БА з НМТ проти (5,4 ± 0,12) балів у пацієнтів із ожирінням (p = 0,001). Загальна оцінка ЯЖ, яка включає наявність симптомів, виразність обмеження активності та чутливості до зовнішніх подразників, порушень емоційного стану, показала, що її рівень був нижчим у хворих на ранню БА із ожирінням порівняно із пацієнтами із БА та ЗМТ і НМТ. У хворих на пізню БА також встановлено вірогідно нижчий рівень ЯК за всіма показниками та загальною оцінкою за наявності ожиріння порівняно із таким у пацієнтів із НМТ та ЗМТ.

Висновки.

Спільні риси ранньої та пізньої БА без урахування ІМТ: серед обстежених хворих на БА переважали жінки; однакова частота впливу в анамнезі професійних шкідливостей; вища частота ожиріння порівняно із НМТ.

Відмінності: тривалість вірогідно вища у хворих на ранню БА порівняно із хворими на пізню БА; обтяжена спадковість, потреба у застосуванні системних стероїдів 3 або більше разів на рік, пневмонії в анамнезі були частіше у хворих на ранню БА порівняно із пізньою; кількість загострень в цілому була вищою у хворих на ранню (77,9 %) порівняно із пізньою (53,2 %) БА; 3 і більше загострень в рік були в 1,8 рази частіше у пацієнтів із раннім дебютом порівняно із пізнім; потреба у застосуванні системних стероїдів 3 і більше разів на рік для лікування загострень БА була у 205 (75,6 %) хворих на ранню та у 180 (63,8 %) хворих на пізню БА.

Спільні риси ранньої та пізньої БА з урахуванням ІМТ: обтяжена спадковість частіше була у хворих із ожирінням та ЗМТ порівняно з такою при НМТ; тривалість БА більша за наявності ожиріння порівняно із НМТ; симптоми загострення БА при ожирінні частіше пов'язані із холодною порою року, метеочутливістю, ГРВІ, стресовими чинниками, а також поєднанням чинників загострення порівняно із пацієнтами з НМТ; частота денних симптомів, застосування сальбутамолу, кашлю, задишки, загальної слабкості, посиленого серцебиття, порушень сну була вищою у хворих за наявності ожиріння порівняно із НМТ і ЗМТ. Тяжкий перебіг захворювання зустрічався у хворих на ранню і пізню БА із ожирінням частіше порівняно із хворими, які мали ЗМТ і НМТ, а легкий – переважно за наявності НМТ; ранкові симптоми, обмеження активності, задишка, утруднене дихання були вірогідно частіше у хворих на БА із ожирінням порівняно із хворими із НМТ та ЗМТ. Загальна оцінка рівня контролю БА показала найнижчий рівень у пацієнтів із супутнім ожирінням; неконтрольована БА була вірогідно частіше у хворих із ожирінням порівняно із пацієнтами із НМТ та ЗМТ; за наявності ожирінням була максимально виражена бронхіальна обструкція та нижча її зворотність порівняно із хворими із НМТ та ЗМТ; хворі на БА із ожирінням, частіше, ніж пацієнти із ЗМТ і НМТ мають загострення БА та потребують пероральних стероїдів. Частота верифікації діагнозу пневмонії зростала із збільшенням ІМТ

у хворих обох груп; рівень ЯЖ був нижчим у хворих на БА із ожирінням порівняно із пацієнтами із БА та ЗМТ і НМТ.

Відмінності ранньої: пацієнти із ожирінням були старшими за віком порівняно із хворими із НМТ та ЗМТ; вплив професійних шкідливостей був мінімальним у пацієнтів із ожирінням; частіші загострення зумовлені цвітінням рослин; частота нічних нападів в місяць не відрізнялась залежно від ІМТ; частота верифікації діагнозу пневмонії зростала із збільшенням ІМТ у хворих обох груп.

Відмінності пізньої: дебют БА був у молодшому віці за наявності ожиріння; вплив професійних шкідливостей відмічали 72,6 % пацієнтів із ожирінням; вплив періоду цвітіння рослин не залежав від ІМТ; частота нічних симптомів була вищою у хворих на пізню БА за наявності ожиріння порівняно із НМТ і ЗМТ.

Зважаючи на більш виражені симптоми, тяжчий перебіг, нижчий рівень контролю, більшу кількість ускладнень у хворих на ранню та пізню БА із ожирінням порівняно із хворими із НМТ та ЗМТ, ми вибрали цей контингент хворих, як найважчих, для подальшого дослідження патогенетичних, клінічних, генетичних особливостей.

3.3. Клінічна характеристика хворих на бронхіальну астму із ожирінням залежно від віку дебюту

Дослідження клінічних особливостей ранньої та пізньої БА із ожирінням включало аналіз основних скарг і їх частоти, анамнестичних даних (тривалість захворювання, наявність обтяженої спадковості, професійних шкідливостей), сезонності та тригерних чинників загострень, вираженості клінічних симптомів, тяжкості перебігу захворювання, рівня його контролю, ФЗД, частоти ускладнень та якості життя.

Основні клінічні характеристики обстежених пацієнтів із БА та ожирінням (вік, стать, тривалість захворювання, обтяжена спадковість, професійні шкідливості) та чинники загострень залежно від віку дебюту представлено в табл. 3.22.

Таблиця 3.22

Клінічна характеристика хворих та чинники загострень бронхіальної астми, асоційованої із ожирінням, залежно від віку дебюту

Показники, од.		Ранній дебют, n = 100		Пізній дебют, n = 95		F/χ^2	p
Вік, роки		45,6 ± 1,62		47,2 ± 1,76		0,44	0,51
Стать, n/(%)	ж	70 (70 %)		57 (60 %)		2,15	0,14
	ч	30 (30 %)		38 (40 %)			
Вік дебюту, роки		9,3 ± 0,38		30,0 ± 1,42		208,8	0,001
Тривалість БА, роки		36,3 ±1,73		17,1 ± 1,08		86,8	0,001
ІМТ, кг/м^2		34,2 ± 0,36		33,9 ± 0,38		0,64	0,22
Обтяжена спадковість		41	41	30	31,6	1,87	0,17
Професійні шкідливості		1	1	37	38,9	44,7	0,001
Сезонність загострень:							
період цвітіння рослин		57	57,0	27	28,4	16,2	0,001
холодна пора року		53	53,0	86	90,5	33,5	0,001
Метеочутливість		55	55,0	44	46,3	1,47	0,23
ГРВІ		54	54,0	66	69,5	4,93	0,026

Продовження таблиці 3.22						
1	2	3	4	5	6	7
Фізичні навантаження	32	32,0	48	50,5	6,91	0,009
Стресові чинники	53	53,0	44	46,3	1,01	0,32
Поєднання чинників	67	67,0	77,0	81,1	4,98	0,026

Примітка у цій та наступних таблицях: p – достовірність відмінності між показниками груп хворих на БА залежно від віку дебюту.

Як видно із результатів, наведених у табл. 3.3.1, пацієнти із БА та ожирінням із раннім та пізнім дебютом не відрізнялись за віком, статтю та ІМТ (всі p більше 0,05). Пацієнти із раннім дебютом відмічали початок БА відповідно у молодшому віці, а тривалість захворювання у них була більшою порівняно із хворими на пізню БА (p = 0,001). Обтяжений алергоанамнез був у 41 % хворих із раннім дебютом і у 31,6 % – із пізнім, проте вірогідної відмінності не встановлено (p = 0,17). Щодо професійних шкідливостей, то їх вплив відзначався вірогідно частіше у хворих на БА із ожирінням та пізнім дебютом (38,9 %) порівняно із хворими на ранню БА (1 %) (p = 0,001).

Аналіз зв'язку загострень БА із сезонними чинниками та неспецифічними тригерними факторами залежно від віку дебюту показав, що у хворих на ранню БА із ожирінням симптоми загострення захворювання були пов'язані вдвічі частіше із періодом цвітіння рослин порівняно із хворими на пізню БА (p = 0,001). При цьому, 90,5 % пацієнтів із пізньою БА відмічали загострення у холодну пору року, що в 1,7 разу частіше, ніж у хворих на ранню БА (p = 0,001). Залежність загострень від зміни погодних умов (p = 0,23) та впливу стресових ситуацій (p = 0,32) пацієнти обох груп відмічали з однаковою частотою. Частота ГРВІ, як причини загострення, вірогідно відрізнялась залежно від віку дебюту та була вищою у хворих на пізню БА із ожирінням (p = 0,026). Фізичні навантаження провокували загострення у кожного другого пацієнта із пізньою БА та у кожного третього – із ранньою (p = 0,009). Поєднання чинників загострення за наявності коморбідності БА та ожиріння спостерігалось в переважної більшості хворих обох груп, проте було

в 1,2 рази частіше у хворих на пізню БА (p = 0,026). Таким чином, встановлено відмінність за частотою чинників загострень у хворих на ранню та пізню БА із ожирінням, лише метеочутливість та стресові чинники, як причини загострення БА, були практично у кожного другого пацієнта із ранньою та пізньою БА із ожирінням і не відрізнялись за частотою. Така причина, як цвітіння рослин була частіше асоційована із загостренням ранньої, а холодна пора року, ГРВІ, ФН, а також поєднання чинників, частіше виступають у якості причин загострення у пацієнтів із пізньою БА.

Результати аналізу клінічних симптомів обстежених хворих залежно від віку дебюту представлено в табл. 3.23.

Таблиця 3.23

Частота нападів у хворих на бронхіальну астму із ожирінням залежно від віку дебюту

Характеристика		Ранній дебют, n = 100		Пізній дебют, n = 95	
1	2	3	4	5	6
Частота нападів із застосуванням сальбутамолу/ тиждень		n	%	n	%
	0	0	0	0	0
	1 – 2	35	35,0	4	4,2
	3 – 4	34	34,0	20	21,1
	5 та >	31	31,0	71	74,7
$\chi^2 = 43,9$; p = 0,001					
Частота нападів із застосуванням сальбутамолу вночі/місяць	0	13	13,0	6	6,3
	1 – 2	29	29,0	36	37,9
	3 – 4	26	26,0	21	22,1
	5 та >	32	32,0	32	33,7
$\chi^2 = 3,74$; p = 0,29					

Продовження таблиці 3.23					
1	2	3	4	5	6
Частота застосування сальбутамолу/ день	0 – 1	6	6,0	0	0
	2 – 3	57	57,0	20	21,1
	4 – 5	20	20,0	20	21,1
	6 і >	17	17,0	55	57,9
$\chi^2 = 43,7$; p = 0,001					

При аналізі скарг пацієнтів із БА та ожирінням виявили, що скарги на напади та потребу у прийомі сальбутамолу 5 разів і більше були частішими у 2,4 рази у хворих на пізню БА із ожирінням порівняно із ранньою (p = 0,001). Якщо у пацієнтів із ранньою БА частота нападів із застосуванням сальбутамолу 1 – 2, 3 – 4 та 5 і більше разів в тиждень була практично однаковою, то у хворих на пізню БА лише 4,2 % хворих відзначали напади із частотою 1 – 2/тиждень, 21,1 % – 3 – 4/тиждень. При цьому, 5 та більше нападів/тиждень відзначали 74,7 % пацієнтів із пізньою БА. Частота нічних нападів із застосуванням сальбутамолу не відрізнялась у хворих на ранню і пізню БА із ожирінням (p = 0,29). Вища частота використання сальбутамолу 6 і більше разів в день встановлена у 57,9 % хворих на пізню БА із ожирінням і лише у 17 % хворих на ранню БА.

Результати проведеної оцінки основних скарг пацієнтів та даних об’єктивного обстеження хворих на БА із ожирінням залежно від віку дебюту наведено в табл. 3.24. Обстежені нами пацієнти, поряд із типовими астматичними нападами, мали скарги на кашель, задишку, загальну втомлюваність, серцебиття, головний біль, печію, порушення сну. Під час об’єктивного огляду виявлялись сухі та вологі хрипи та ознаки емфіземи. Кашель був у 59 % хворих на ранню БА із ожирінням та у 79 % хворих на пізню БА ($\chi^2 = 16,73$; p = 0,001). Причому, кашель з виділенням мокротиння був у 2,4 рази частіше у хворих на пізню БА із ожирінням порівняно із ранньою, а сухий зустрічався приблизно з однаковою частотою. Частота

задишки, скарг на загальну слабкість і втомлюваність між хворими обох груп не відрізнялась. Аналізуючи важкість задишки залежно від рівня ФН, слід зазначити, що вона не відрізнялась.

Таблиця 3.24

Скарги та дані об'єктивного обстеження хворих на бронхіальну астму та ожиріння залежно від віку дебюту

Скарги хворих	Ранній дебют, n = 100		Пізній дебют, n = 95		p	χ^2
	n	%	n	%		
1	2	3	4	5	6	7
Кашель:						
відсутній	41	41,0	20	21,1	0,001	16,7
сухий	41	41,0	34	35,8		
з мокротинням	18	18,0	41	43,2		
Задишка:						
відсутня	6	6,0	7	7,4	0,83	0,89
у спокої	11	11,0	9	9,5		
при незначному ФН	48	48,0	50	52,6		
при значному ФН	35	35,0	29	30,5		
Загальна слабкість, втомлюваність:						
відсутні	12	12,0	18	18,9	0,18	1,81
є	88	88,0	77	81,1		
Серцебиття:						
відсутнє	44	44,0	23	24,2	0,004	8,46
є	56	56,0	72	75,8		

Продовження таблиці 3.24						
1	2	3	4	5	6	7
Головний біль:						
відсутній	76	76,0	87	90,8	0,001	18,7
є	24	24,0	8	9,2		
Печія:						
відсутня	33	33,0	11	11,6	0,001	12,8
є	67	67,0	84	88,4		
Порушення сну, безсоння:						
відсутні	46	46,0	51	53,7	0,32	9,0
є	54	54,0	44	46,3		
Хрипи:						
відсутні	29	29,0	27	28,4	0,89	0,23
сухі	40	40,0	41	43,2		
вологі	31	31,0	27	28,4		
Емфізема:						
відсутня	77	77,0	87	91,6	0,05	7,8
є	23	23,0	8	8,4		

Відчуття посиленого серцебиття, печія частіше зустрічались у хворих на пізню БА із ожирінням. Хрипи вислуховувались з однаковою частотою (p = 0,89). Поряд із цим, ознаки емфіземи легень майже втричі частіше виявляються у хворих на ранню БА із ожирінням порівняно із хворими на пізню БА.

Результати проведеного аналізу тяжкості перебігу БА, асоційованої із ожирінням, залежно від віку дебюту представлено в табл. 3.25.

Таблиця 3.25

Тяжкість перебігу бронхіальної астми із ожирінням залежно від віку дебюту

Перебіг	Ранній дебют, n = 100		Пізній дебют, n = 95	
	n	%	n	%
Легкий, n = 13	6	6,0	7	7,4
Середній, n = 39	14	14,0	25	26,3
Тяжкий, n = 143	80	80,0	63	66,3

Усі обстежені хворі на БА із ожирінням залежно від віку дебюту були класифіковані за тяжкістю перебігу, як такі, що мають легку, середньої тяжкості або тяжку персистуючу БА. Серед обстежених 553 хворих на БА було 88 пацієнтів із легким перебігом (15,91 %), 175 – із перебігом середньої тяжкості (31,65 %) та 290 – із тяжким (52,44 %), а серед 195 хворих на БА із ожирінням було лише 13 пацієнтів із легким перебігом (6,7 %), 39 – із перебігом середньої тяжкості (20 %) та 143 – із тяжким (73,3 %). Це свідчить про нижчу частоту легкого перебігу захворювання та вищу частоту тяжкого перебігу у хворих на БА із ожирінням порівняно із хворими на БА із НМТ.

Дослідження частоти та виразності основних клінічних симптомів, загальної оцінки контролю у хворих на БА, асоційовану із ожирінням, залежно від віку дебюту представлено у табл. 3.26. Частота нічних симптомів, обмеження повсякденної активності, задишка, утруднення з боку дихання вірогідно не відрізнялись залежно від віку дебюту (всі p більше 0,05). Частота ранкових симптомів була вірогідно вищою у хворих на БА із раннім дебютом порівняно із пацієнтами із пізнім (p = 0,008). Загальна оцінка симптомів не відрізнялась залежно від віку дебюту.

Таблиця 3.26

Показники контролю бронхіальної астми із ожирінням залежно від віку дебюту

Симптоми	Дебют		F	p
	Ранній	Пізній		
	n = 100	n = 95		
Нічні	1,98 ± 0,14	2,08 ± 0,14	0,28	0,59
Ранкові	2,55 ± 0,15	2,01 ± 0,13	7,21	0,008
Обмеження активності	2,04 ± 0,13	1,89 ± 0,13	0,65	0,42
Задишка	2,04 ± 0,13	2,01 ± 0,12	0,029	0,87
Утруднення дихання	2,08 ± 0,14	1,97 ± 0,11	0,39	0,53
Загальна оцінка	2,14 ± 0,11	1,99 ± 0,11	0,97	0,33

Детальний аналіз рівня контролю захворювання у хворих на БА із ожирінням залежно від віку дебюту наведено у табл. 3.27.

Таблиця 3.27

Контроль бронхіальної астми, асоційованої з ожирінням, залежно від віку дебюту

Контроль	Ранній дебют, n = 100		Пізній дебют, n = 95	
	n	%	n	%
Повний, n = 17	12	12,0	5	5,3
Частковий, n = 69	34	34,0	35	36,8
Відсутній, n = 109	54	54,0	55	57,9

Результати проведеного дослідження ФЗД з використанням бронходилатаційного тесту у пацієнтів із БА, асоційованою із ожирінням, залежно від віку дебюту наведено в табл. 3.28.

Таблиця 3.28

Функція зовнішнього дихання у хворих на бронхіальну астму із ожирінням залежно від віку дебюту

Показники	Дебют		F	p
	ранній, n = 100	пізній, n = 95		
$ОФВ_1$,%	52,7 ± 1,18	54,4 ± 1,47	0,81	0,37
ФЖЄЛ, %	75,2 ± 1,49	77,4 ± 1,68	0,91	0,34
$\Delta ОФВ_1$,%	14,9 ± 0,32	13,2 ± 0,40	10,6	0,001
$ОФВ_1$/ФЖЄЛ	59,8 ± 1,1	53,2 ± 1,70	0,95	0,36

Показники ФЗД у хворих на ранню та пізню бронхіальну астму із ожирінням залежно від віку дебюту наведено на рис. 3.1.

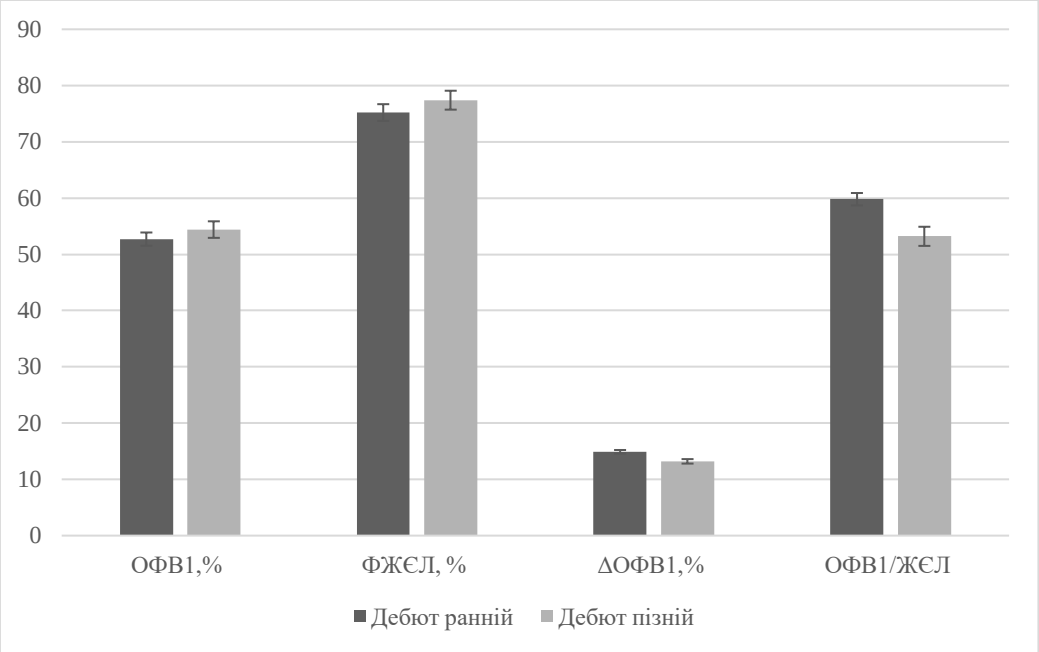


Рисунок 3.1. Функція зовнішнього дихання у хворих на ранню та пізню бронхіальну астму із ожирінням залежно від віку дебюту.

Показники ФЗД ($ОФВ_1$, ФЖЄЛ та індексу Тіффно) у хворих на БА із ожирінням залежно від віку дебюту не відрізнялись. Зворотність бронхіальної обструкції була вірогідно нижчою у хворих на пізню БА порівняно із ранньою

(p = 0,001). Ймовірно, що за наявності пізньої БА із ожирінням порушення прохідності дихальних шляхів поєднується із процесами ремоделювання дрібних ДШ, підтвердженням чого є нижчий рівень зворотності бронхіальної обструкції.

Результати проведеного аналізу частоти загострень БА та необхідності застосування системних ГК протягом року, а також пневмоній в анамнезі хворих на БА, асоційовану із ожирінням, залежно від віку дебюту представлено в табл. 3.29.

Таблиця 3.29

Частота ускладнень бронхіальної астми із ожирінням залежно від віку дебюту

Дебют	Клінічні параметри				χ^2	p
Потреба у застосуванні системних стероїдів 2 або більше разів на рік						
	n		%			
Ранній: так	99		99		91,9	0,001
ні	1		1			
Пізній: так	33		34,7			
ні	62		65,3			
Кількість епізодів загострення за попередній рік						
	До 2		3 і більше		χ^2	p
	n	%	n	%		
Ранній: так	34	34	54	54	6,98	0,03
ні	12	12	0	0		
Пізній: так	47	49,5	44	46,3		
ні	4	4,2	0	0		
Діагноз пневмонії в анамнезі					χ^2	p
	n		%			

Продовження таблиці 3.29				
1	2	3	4	5
Ранній: так	53	53	1,01	0,39
ні	47	47		
Пізній: так	44	46,3		
ні	51	53,7		

Як бачимо, потреба у застосуванні системних ГК була вищою у хворих на ранню БА із ожирінням (p = 0,001). Епізоди загострення до 2 разів на рік були у кожного другого пацієнта із пізньою БА та у кожного третього – із ранньою, а загострення три і більше разів на рік були частішими у хворих на ранню БА із ожирінням. Діагноз пневмонії в анамнезі був з однаковою частотою у хворих на ранню та пізню БА із ожирінням (p = 0,39).

Результати дослідження якості життя за опитувальником AQLQ наведено в табл. 3.30.

Таблиця 3.30

Якість життя хворих на бронхіальну астму із ожирінням залежно від віку дебюту

Показники	Дебют		F	p
	Ранній, n = 100	Пізній, n = 95		
Симптоми	5,3 ± 0,11	3,9 ± 0,10	88,2	0,001
Емоційний стан	5,5 ± 0,13	3,8 ± 0,10	103,1	0,001
Зовнішні подразники	5,4 ± 0,12	3,9 ± 0,11	91,6	0,001
Обмеження активності	5,5 ± 0,13	3,8 ± 0,09	103,6	0,001
Загальна оцінка	5,4 ± 0,11	3,8 ± 0,09	123,1	0,001

Порівняння показників ЯЖ у хворих на БА із ожирінням показало їх зниження, як при ранньому, так і при пізньому дебюті, порівняно з

розрахунковим максимумом (7 балів). Пацієнти обох груп відмічали наявність симптомів захворювання, що супроводжувалося порушенням емоційного стану, вплив зовнішніх подразників, обмеження активності. Всі показники та сумарна оцінка ЯЖ у хворих на пізню БА були вірогідно нижчими порівняно із хворими на ранню БА.

Висновки.

Відсутність відмінностей за: віком, статтю, ІМТ, частотою обтяженого алергоанамнезу; метеочутливості та стресових чинників, як причин загострення БА, задишки, скарг на загальну втомлюваність та порушення сну; тяжкістю перебігу, рівнем контролю, показниками ФЗД, частотою пневмоній в анамнезі.

Відмінні риси ранньої БА із ожирінням: більша тривалість захворювання; цвітіння рослин частіше зумовлює загострення; вища частота ранкових симптомів, загострень та потреби у застосуванні системних ГК**.**

Відмінні риси пізньої БА із ожирінням: частіше відзначалися вплив професійних шкідливостей; холодна пора року, ГРВІ, ФН, поєднання чинників у якості причин загострення; денні напади із потребою у прийомі сальбутамолу; кашель, у тому числі з виділенням мокротиння; нижча зворотність бронхіальної обструкції та ЯЖ.

Основні положення даного розділу дисертації висвітлено в таких публікаціях:

1. Качковська ВВ, Орловський ВФ. Клініко-функціональна характеристика хворих на бронхіальну астму залежно від індексу маси тіла. Запорізький медичний журнал [Інтернет]. 2023 Груд 5;25(6):511-7. Доступно на: http://zmj.zsmu.edu.ua/article/view/291214 doi: 10.14739/2310-1210.2023.6.291214.
2. Качковська ВВ. Клінічна характеристика хворих на бронхіяльну астму, асоційовану із ожирінням, залежно від віку дебюту. Львівський клінічний вісник. 2023;3(43)-4(44):37-44. Доступно на:

https://lkv.biz/en/clinical-characteristics-of-patients-with-obesity-associated-with-bronchial-asthma-depending-on-the-age-of-onset/ doi: 10.25040/lkv2023.03-04.037.

РОЗДІЛ 4. КЛІНІКО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ЕФЕКТИ ARG16GLU І GLN27GLU ПОЛІМОРФІЗМІВ ГЕНІВ β_2-АДРЕНОРЕЦЕПТОРІВ ТА ЇХ ЗВ'ЯЗОК ІЗ ФЕНОТИПАМИ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ, АСОЦІЙОВАНОЇ ІЗ ОЖИРІННЯМ

4.1. Аналіз Arg16Gly поліморфного варіанта гена β_2 - адренорецептора

Відомо, що генетичні чинники мають важливе значення у виникненні коморбідності БА та ожиріння. Встановлені спільні генетичні фактори даних захворювань, які пов'язані з плейотропними ефектами генів β_2-АР, рецепторів ГК та вітаміну D, лептину, ФНП-α, тощо. Враховуючи наявні дані щодо плейотропного впливу поліморфізмів гена β_2-АР на розвиток як БА, так і ожиріння, є підстави для вивчення його можливого значення і для асоціації даних захворювань [83, 108, 183, 442]. Отримані попередні результати досліджень зв’язку між Arg16Gly та Gln27Glu поліморфізмами гена β_2-АР і фенотипом БА-ожиріння не виявляли достовірного зв'язку, що може бути поясненим обмеженням факторів включення до аналізу, а саме – взаємодії генотипів, впливу зовнішнього середовища, а, особливо, віку дебюту БА, маси тіла пацієнтів, що, у свою чергу, зумовлює певні фенотипічні особливості захворювання.

Статистичний аналіз був проведений нами з метою виявлення можливої асоціації Arg16Gly поліморфізму гена β_2-АР із ризиком розвитку даних захворювань у цілому, а також – залежно від часу виникнення БА, ІМТ, тяжкості перебігу та рівня контролю. Розподіл генотипів за Arg16Gly поліморфізмом гена β_2-АР відповідав рівновазі Харді-Вайнберга у контрольній та досліджуваній групі хворих та не мав статистично достовірних відхилень від очікуваних за генетично-популяційним законом величин ($p > 0,05$). Аналізуючи Arg16Gly поліморфізм гена β_2-АР, було визначено статистично вірогідну відмінність у розподілі генотипів у групі хворих на БА та у групі практично здорових людей ($\chi^2 = 6,59$; $p = 0,037$). Встановлено вищу частоту Gly/Gly генотипу у хворих на БА порівняно із практично здоровими

особами. Частоту основного (Arg) та мінорного (Gly) алелів, а також розподіл гомозигот за основним алелем (Arg/Arg), гетерозигот (Arg/Gly) та гомозигот за мінорним алелем (Gly/Gly) за Arg16Gly поліморфізмом гена β_2-АР у хворих на БА та у практично здорових осіб наведено в табл. 4.1.

Таблиця 4.1.

Розподіл алелів і генотипів за Arg16Gly поліморфізмом гена β_2-адренергічного рецептора у хворих на бронхіальну астму та у практично здорових осіб

Генотипи	Хворі на бронхіальну астму, n = 553		Практично здорові особи, n = 95	
	n	%	n	%
Arg/Arg	173	31,3	42	44,2
Arg/Gly	253	45,7	38	40,0
Gly/Gly	127	23,0	15	15,8
$\chi^2 = 6,59$; $p^1 = 0,037$				
Алель Arg	54,3		64,2	
Алель Gly	45,7		35,8	

Генотипи	Хворі на бронхіальну астму, n = 553				Практично здорові особи, n = 95			
	Чоловіки, n = 193		Жінки, n = 360		Чоловіки, n = 45		Жінки, n = 50	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Arg/Arg	71	36,8	102	28,3	21	46,7	21	42,0
Arg/Gly	83	43,0	170	47,2	14	31,1	24	48,0
Gly/Gly	39	20,2	88	24,5	10	22,2	5	10,0
	$\chi^2 = 4,34$; $p^2 = 0,11$				$\chi^2 = 4,05$; $p^2 = 0,13$			
Алель Arg	58,3		51,9		62,2		66,0	
Алель Gly	41,7		48,1		37,8		34,0	

Примітки: p^1 – достовірність відмінності у розподілі генотипів між групами хворих на БА та групою контролю; p^2 – достовірність відмінності у розподілі генотипів між групами хворих на БА залежно від статі.

Результати проведеного порівняльного аналізу частоти алелів та генотипів за Arg16Gly поліморфізмом гена β_2-АР у контролі та у хворих на БА

залежно від статі показали відсутність статистично достовірних відмінностей у їх розподілі у чоловіків та жінок із БА (χ^2 = 4,34; p = 0,11) та групи контролю (χ^2 = 4,05; p = 0,13). Проте виявлено відмінність у розподілі генотипів за досліджуваним поліморфізмом в осіб жіночої статі з БА та групи контролю (p = 0,03; χ^2 = 6,77), зокрема, вищу у 2,45 рази частоту Gly/Gly генотипів у жінок хворих на БА порівняно із такою у контролі. Аналіз, проведений серед осіб чоловічої статі, показав, що частота алелів та генотипів за Arg16Gly поліморфізмом гена β_2-АР не відрізнялась серед хворих на БА та у контролі. Не виявлено також вірогідної відмінності у розподілі алелів та генотипів серед чоловіків хворих на БА та практично здорових (p = 0,32; χ^2 = 2,26). Таким чином, виявлено статистично достовірну відмінність лише у розподілі генотипів між жінками дослідної та контрольної груп. На рисунку 4.1.1 подані результати порівняння частот трьох можливих варіантів генотипів, утворених за Arg16Gly поліморфізмом промотору гена β_2-АР, між особами дослідної та контрольної груп.

Зважаючи на отримані суперечливі результати багатьох досліджень у різних популяціях щодо зв'язку Arg16Gly поліморфізму гена β_2-АР із виникненням БА та ожиріння, клінічним перебігом та ефективністю лікування БА [160, 317, 407], ми провели аналіз таких можливих асоціацій в обстежених нами пацієнтів. Враховуючи клінічну гетерогенність хворих на БА, однією з причин якої є різний вік початку захворювання, ми проаналізували частоту алелів і генотипів за досліджуваним поліморфізмом залежно від даного показника (табл. 4.1.2). Встановлено вірогідну відмінність у розподілі генотипів між хворими на БА із раннім та пізнім дебютом захворювання без урахування ІМТ (χ^2 = 41,26; p = 0,001). Як бачимо з даної таблиці, частота Arg/Arg генотипу (35,8 %) за наявності пізньої БА була вищою порівняно із ранньою (26,6 %), а Gly/Gly генотипу – утричі вищою при ранній порівняно із пізньою БА. У хворих на БА, асоційовану із ожирінням, із різним віком дебюту встановлено також вірогідну відмінність у розподілі генотипів за досліджуваним поліморфізмом (χ^2 = 27,69; p = 0,001). При цьому, частота

гомозигот за мінорним алелем Gly/Gly була у 6,4 рази вищою за раннього дебюту порівняно із пізнім.

Таблиця 4.2

Частота алелів та генотипів за Arg16Gly поліморфізмом гена β_2-адренергічного рецептора у хворих на бронхіальну астму залежно від віку дебюту

Хворі на бронхіальну астму, n = 553				
Генотипи	Пізній дебют, n = 282		Ранній дебют, n = 271	
	n	%	n	%
Arg/Arg	101	35,8	72	26,6
Arg/Gly	148	52,5	105	38,7
Gly/Gly	33	11,7	94	34,7
$\chi^2 = 41,26$; p = 0,001				
Алель Arg	62,1		45,9	
Алель Gly	37,9		54,1	
Хворі на бронхіальну, асоційовану із ожирінням, n = 195				
Генотипи	Пізній дебют, n = 95		Ранній дебют, n = 100	
	n	%	n	%
Arg/Arg	36	37,9	35	35,0
Arg/Gly	54	56,8	31	31,0
Gly/Gly	5	5,3	34	34,0
$\chi^2 = 27,69$; p = 0,001				
Алель Arg	66,3		50,5	
Алель Gly	33,7		49,5	

Примітки: p – достовірність відмінності у розподілі генотипів між групами хворих на БА залежно від віку дебюту.

Результати аналізу зв'язку Arg16Gly поліморфізму гена β_2-АР із ризиком розвитку БА за допомогою бінарної логістичної регресії в рамках чотирьох моделей успадкування наведені в табл. 4.3.

Таблиця 4.3

Ризик розвитку бронхіальної астми залежно від Arg16Gly поліморфізму гена β_2-адренергічного рецептора

Хворі на бронхіальну астму без урахування маси тіла та віку дебюту, n = 553			
Модель	$P_{спост}$	$ВШ_{спост}$ (95 % ДІ)	ІКА
1	2	3	4
Домінантна	0,01	1,74 (1,11 – 2,71)	19,7
Рецесивна	0,12	1,59 (0,91 – 2,96)	23,0
Наддомінантна	0,29	1,27 (0,82 – 1,99)	24,4
Адитивна	0,02	1,47 (1,08 – 2,01)	19,4
Хворі на бронхіальну астму без урахування маси тіла			
Ранній дебют, n = 271			
Домінантна	0,001	2,19 (1,34 – 3,56)	25,03
Рецесивна	0,001	2,83 (1,58 – 5,36)	21,81
Наддомінантна	0,83	0,95 (0,59 – 1,54)	34,83
Адитивна	0,001	1,87 (1,37 – 2,58)	19,15
Пізній дебют, n = 282			
Домінантна	0,15	1,42 (0,88 – 2,28)	21,08
Рецесивна	0,3	0,71 (0,37 – 1,4)	22,16
Наддомінантна	0,04	1,66 (1,04 – 2,67)	18,73
Адитивна	0,59	1,1 (0,78 – 1,57)	22,88
Хворі на бронхіальна астму, асоційовану із ожирінням			
Ранній дебют, n = 100			
Домінантна	0,19	1,47 (0,83 – 2,63)	24,72
Рецесивна	0,001	2,75 (1,4 – 5,6)	17,67
Наддомінантна	0,19	0,67 (0,37 – 1,21)	24,73
Адитивна	0,02	1,56 (1,09 – 2,26)	20,54

Продовження таблиці 4.3			
1	2	3	4
Пізній дебют, n = 95			
Домінантна	0,38	1,3 (0,73 – 2,33)	24,66
Рецесивна	0,02	0,3 (0,09 – 0,8)	19,62
Наддомінантна	0,02	1,98 (1,11 – 3,54)	20,02
Адитивна	0,66	0,91 (0,58 – 1,4)	25,24

Примітки в цій та наступних таблицях:

1. ДІ – довірчий інтервал;
2. ІКА – інформаційний критерій Акайке;
3. $Р_{спост}$ – спостережуване значення Р (без поправки на коваріати);
4. $ВШ_{спост}$ – спостережуване відношення шансів.

Ураховуючи вірогідну відмінність у розподілі генотипів за Arg16Gly поліморфізмом гена β_2-АР залежно від віку дебюту захворювання, ми провели також статистичний аналіз з метою виявлення можливої асоціації генетичного маркеру із відносним ризиком розвитку ранньої та пізньої БА. Статистично значущий зв'язок у хворих на БА без урахування віку дебюту захворювання та ІМТ був установлений для домінантної ($Р_{спост}$ = 0,01) та адитивної ($Р_{спост}$ = 0,02) моделей успадкування. Ризик розвитку БА в носіїв мінорного алеля (Arg/Gly та Gly/Gly генотипи) був в 1,74 рази вищий, ніж у гомозигот за основним алелем (Arg/Arg).

Урахування віку дебюту дозволило встановити статистично значущий зв'язок Arg16Gly поліморфізму гена β_2-АР з ранньою БА в адитивній ($Р_{спост}$ = 0,001), рецесивній ($Р_{спост}$ = 0,001) та домінантній ($Р_{спост}$ = 0,001) моделях успадкування. Ризик розвитку ранньої БА був вищим у носіїв мінорного алеля (Arg/Gly та Gly/Gly генотипи) у 2,19 рази у домінантній моделі успадкування та в 1,87 рази у рамках адитивної моделі порівняно із гомозиготами за основним алелем (Arg/Arg). Найвищий відносний ризик розвитку БА

(зростання в 2,83 рази) було виявлено у рамках рецесивної моделі успадкування (гомозиготи за мінорним алелем) порівняно із гомозиготами за основним алелем. Таким чином, носійство Gly алеля, як у гетерозигот, так і в гомозигот, вірогідно підвищує відносний ризик розвитку ранньої БА. Встановлено достовірне підвищення ризику розвитку БА із пізнім дебютом в 1,66 рази лише у гетерозигот за Arg16Gly поліморфізмом гена β_2-АР ($p = 0,04$) у наддомінантній моделі успадкування.

Ризик розвитку ранньої БА, асоційованої із ожирінням, вищий у 2,75 рази у рамках рецесивної моделі та в 1,56 рази в адитивній моделі. Ризик розвитку пізньої БА із ожирінням зростав в 1,98 рази в наддомінантній моделі, а в рецесивній був зниженим ($p = 0,02$).

Результати дослідження частоти генотипів за Arg16Gly поліморфізмом гена β_2-АР залежно від тяжкості перебігу БА наведені у табл. 4.4. Провівши аналіз розподілу генотипів за Arg16Gly поліморфізмом гена β_2-АР залежно від тяжкості перебігу (легкий, середній, тяжкий) БА без урахування ІМТ виявлено статистично вірогідну відмінність у розподілі генотипів ($\chi^2 = 32,52$; $p = 0,001$). Гомозиготи за мінорним алелем Gly/Gly визначаються у 3,5 разу частіше за тяжкого перебігу БА порівняно із легким. Аналіз після об'єднання хворих на БА з легким та середньої тяжкості перебігом в одну групу із нетяжким перебігом також підтвердив наявність вірогідної відмінності у розподілі генотипів за досліджуваним поліморфізмом гена β_2-АР ($\chi^2 = 26,17$; $p = 0,001$). Частота Gly/Gly генотипу була в 1,7 рази вищою за тяжкого перебігу порівняно із нетяжким.

Аналіз розподілу генотипів за Arg16Gly поліморфізмом гена β_2-АР залежно від тяжкості перебігу БА, асоційованої із ожирінням, показав відсутність статистично вірогідної відмінності ($\chi^2 = 5,08$; $p = 0,279$ та $\chi^2 = 8,45$; $p = 0,077$). Таким чином, частота генотипів за Arg16Gly поліморфізмом гена β_2-АР не відрізнялась при різній тяжкості перебігу БА, асоційованої із ожирінням.

Таблиця 4.4

Розподіл генотипів за Arg16Gly поліморфізмом гена β_2-адренергічного рецептора залежно від перебігу бронхіальної астми

Генотипи	Перебіг бронхіальної астми без урахування маси тіла					
	Легкий, n = 88		Середньої тяжкості, n = 175		Тяжкий, n = 290	
	n	%	n	%	n	%
Arg/Arg	27	30,7	41	23,4	105	36,2
Arg/Gly	54	61,4	96	54,9	103	35,5
Gly/Gly	7	8,0	38	21,7	82	28,3
$\chi^2 = 32,52$; p = 0,001						
Генотипи	Перебіг бронхіальної астми без урахування маси тіла					
	Нетяжкий, n = 263			Тяжкий, n = 290		
	n	%		n	%	
Arg/Arg	68	25,9		105	36,2	
Arg/Gly	150	57,0		103	35,5	
Gly/Gly	45	17,0		82	28,3	
$\chi^2 = 26,17$; p = 0,001						
Генотипи	Перебіг бронхіальної астми, асоційованої із ожирінням					
	Легкий, n = 13		Середньої тяжкості, n = 39		Тяжкий, n = 143	
	n	%	n	%	n	%
Arg/Arg	6	46,2	13	33,3	52	36,4
Arg/Gly	3	23,1	15	38,5	67	46,9
Gly/Gly	4	30,7	11	28,2	24	16,7
$\chi^2 = 5,08$; p = 0,279						
Генотипи	Перебіг бронхіальної астми, асоційованої із ожирінням					
	Нетяжкий, n = 52			Тяжкий, n = 143		
	n	%		n	%	
Arg/Arg	19	36,6		52	36,4	
Arg/Gly	18	34,6		67	46,9	
Gly/Gly	15	28,8		24	16,7	
$\chi^2 = 8,45$; p = 0,077						

Примітки: p – достовірність відмінності у розподілі генотипів між групами хворих на БА залежно від тяжкості перебігу.

Це стало підставою для подальшого статистичного аналізу для дослідження асоціації даного поліморфного варіанту гена β_2-АР із тяжкістю перебігу БА з урахуванням віку дебюту. Результати проведеного аналізу частоти генотипів за Arg16Gly поліморфізмом гена β_2-АР залежно від тяжкості перебігу у хворих на БА із раннім та пізнім дебютом наведено у табл. 4.5.

Таблиця 4.5

Розподіл генотипів за Arg16Gly поліморфізмом гена β_2-адренергічного рецептора у хворих на бронхіальну астму залежно від віку дебюту та перебігу

Ранній дебют, n = 271				
Генотипи	Нетяжкий перебіг, n = 91		Тяжкий перебіг, n =180	
	n	%	n	%
1	2	3	4	5
Arg/Arg	35	38,4	37	20,6
Arg/Gly	40	44,0	65	36,1
Gly/Gly	16	17,6	78	43,3
$\chi^2 = 19{,}81$; p = 0,001				
Пізній дебют, n = 282				
Генотипи	Нетяжкий перебіг, n = 172		Тяжкий перебіг, n = 110	
	n	%	n	%
Arg/Arg	48	27,9	53	48,2
Arg/Gly	110	64,0	38	34,5
Gly/Gly	14	8,1	19	17,3
$\chi^2 = 23{,}54$; p = 0,001				
Хворі на бронхіальну астму, асоційовану із ожирінням, n = 195				
Ранній дебют, n = 100				
Генотипи	Нетяжкий перебіг, n = 20		Тяжкий перебіг, n = 80	
	n	%	n	%
Arg/Arg	5	25,0	30	37,5
Arg/Gly	3	15,0	28	35,0
Gly/Gly	12	60,0	22	27,5
$\chi^2 = 7{,}75$; p = 0,021				

Продовження таблиці 4.5				
1	2	3	4	5
Пізній дебют, n = 95				
Генотипи	Нетяжкий перебіг, n = 32		Тяжкий перебіг, n = 63	
	n	%	n	%
Arg/Arg	14	43,8	22	34,9
Arg/Gly	15	46,9	39	61,9
Gly/Gly	3	9,3	2	3,2
$\chi^2 = 2,83$; p = 0,243				

Примітки: p – достовірність відмінності у розподілі генотипів між групами хворих на БА залежно від тяжкості перебігу.

Аналіз розподілу генотипів за Arg16Gly поліморфізмом гена β_2-АР залежно від тяжкості перебігу без урахування маси тіла засвідчив наявність вірогідної відмінності між хворими на тяжку та нетяжку ранню БА (p = 0,001). Показано, що частота Gly/Gly генотипу була майже у 2,5 разів вищою у хворих із тяжким перебігом порівняно із нетяжким, а частота Arg/Arg генотипу була вищою у хворих на нетяжку БА в 1,9 рази порівняно із тяжкою. Це дозволяє передбачити не лише зв'язок Gly/Gly генотипу із виникненням ранньої БА, а і його асоціацію із її тяжким перебігом.

У хворих на БА із пізнім дебютом також встановлено відмінності у розподілі генотипів за Arg16Gly поліморфізмом гена β_2-АР залежно від тяжкості перебігу (χ^2 = 23,54; p = 0,001), а частота гомозигот за мінорним алелем була у 2,1 рази вищою за тяжкого перебігу порівняно із нетяжким перебігом.

У хворих на ранню БА, асоційовану із ожирінням, встановлено відмінність у розподілі генотипів за Arg16Gly поліморфізмом гена β_2-АР залежно від тяжкості перебігу (p = 0,021). За наявності пізньої БА із ожирінням не виявлено відмінностей у розподілі генотипів за досліджуваним поліморфізмом (p = 0,243).

Результати статистичного аналізу проведені з метою визначення відносного ризику розвитку тяжкого перебігу БА із раннім та пізнім дебютом

залежно від генотипів за Arg16Gly поліморфізмом гена β_2-АР наведено в табл. 4.6.

Таблиця 4.6

Ризик розвитку тяжкого перебігу бронхіальної астми залежно від Arg16Gly поліморфізму гена β_2-адренергічного рецептора

Хворі на бронхіальну астму, n = 553			
Модель	$P_{спост}$	$ВШ_{спост}$(95 % ДІ)	ІКА
Ранній дебют, n = 271			
Домінантна	0,001	2,48 (1,47 – 4,17)	29,6
Рецесивна	0,001	3,77 (2,08 – 7,23)	20,7
Наддомінантна	0,35	0,8 (0,47 – 1,3)	40,4
Адитивна	0,001	2,11 (1,53 – 2,96)	19,9
Пізній дебют, n = 282			
Домінантна	0,06	1,78 (0,98 – 3,28)	17,58
Рецесивна	0,74	1,14 (0,52 – 2,48)	21,07
Наддомінантна	0,11	1,6 (0,9 – 2,88)	18,63
Адитивна	0,14	1,36 (0,9 – 2,06)	19,01
Хворі на бронхіальну астму із ожирінням, n = 195			
Ранній дебют, n = 100			
Домінантна	0,37	1,32 (0,72 – 2,44)	20,14
Рецесивна	0,06	2,02 (0,97 – 4,3)	17,38
Наддомінантна	0,5	0,81 (0,43 – 1,49)	20,49
Адитивна	0,11	1,37 (0,93 – 2,05)	18,42
Пізній дебют, n = 95			
Домінантна	0,25	1,48 (0,77 – 2,88)	25,54
Рецесивна	0,02	0,17 (0,03 – 0,65)	19,61
Наддомінантна	0,01	2,4 (1,28 – 4,73)	19,57
Адитивна	0,75	0,92 (0,56 – 1,51)	26,8

Розрахунок відносного ризику у хворих на БА з раннім дебютом показав, що у рамках адитивної моделі (носійство алеля Gly16 – гетерозиготи та гомозиготи за мінорним алелем) порівняно із гомозиготами за основним

алелем підвищується ризик розвитку тяжкого перебігу в 2,11 рази (p = 0,001). За наявності рецесивної моделі успадкування (носійство алеля Gly16 – гомозиготи за мінорним алелем) порівняно із гомозиготами за основним алелем підвищений ризик розвитку БА із раннім дебютом у 3,77 рази (p = 0,001). При порівнянні гомозигот за основним алелем та носіїв рецесивного алеля (гетерозиготи та гомозиготи) виявлено достовірне підвищення ризику розвитку тяжкого перебігу у 2,48 рази (p = 0,001). У хворих на пізню БА показано відсутність зв'язку в усіх моделях успадкування. Ризик розвитку ранньої БА із ожирінням не залежав від Arg16Gly поліморфізму гена β_2-АР в жодній моделі успадкування, а пізньої зростав у 2,4 рази в наддомінантній моделі та знижувався в рецесивній моделі успадкування.

Таким чином, у хворих на ранню БА ризик тяжкого перебігу зростав у домінантній, рецесивній та адитивній моделях успадкування, але за наявності ожиріння зв'язку між Arg16Gly поліморфізмом гена β_2-АР та тяжкістю перебігу не виявлено. Не встановлено зв'язку із тяжкістю перебігу пізньої БА без урахування маси тіла, а за наявності ожиріння виявлено протективну роль даного поліморфізму у рамках рецесивної моделі успадкування щодо тяжкого перебігу пізньої БА із ожирінням. Зважаючи на те, що проведені дослідження довели зв'язок окремих поліморфних варіантів гена β_2-АР, у тому числі, Arg16Gly поліморфізму гена β_2-АР, із розвитком ожиріння, ми провели аналіз розподілу алелів і генотипів за даним поліморфізмом в обстежених хворих на БА залежно від ІМТ (табл. 4.7).

На основі отриманих даних, ми не виявили статистично вірогідної відмінності у розподілі генотипів за Arg16Gly поліморфізмом гена β_2-АР (p = 0,22) залежно від ІМТ у хворих на БА (n = 553). Проте, встановлено вірогідну відмінність у розподілі алелів та генотипів за Arg16Gly поліморфізмом гена β_2-АР у хворих на БА із раннім (p = 0,02) та пізнім дебютом (p = 0,03).

Таблиця 4.7

Розподіл алелів та генотипів за Arg16Gly поліморфізмом гена β_2-адренергічного рецептора у хворих на бронхіальну астму залежно від індексу маси тіла

Генотипи	Індекс маси тіла					
	Нормальна маса тіла, n = 152		Зайва маса тіла, n = 206		Ожиріння, n = 195	
	n	%	n	%	n	%
1	2	3	4	5	6	7
Arg/Arg	39	25,7	63	30,6	71	36,4
Arg/Gly	71	46,7	97	47,1	85	43,6
Gly/Gly	42	27,6	46	22,3	39	20,0
$\chi^2 = 5,74$; p = 0,22						
Алель Arg	49,0		54,1		58,2	
Алель Gly	51,0		45,9		41,8	
Ранній дебют, n = 271						
Генотипи	Нормальна маса тіла, n = 84		Зайва маса тіла, n = 87		Ожиріння, n = 100	
	n	%	n	%	n	%
Arg/Arg	19	22,6	18	20,7	35	35,0
Arg/Gly	30	35,7	44	50,6	31	31,0
Gly/Gly	35	41,7	25	28,7	34	34,0
$\chi^2 = 11,27$; p = 0,02						
Алель Arg	40,5		46		50,5	
Алель Gly	59,5		54		49,5	
Пізній дебют, n = 282						
Генотипи	Нормальна маса тіла, n = 68		Зайва маса тіла, n = 119		Ожиріння, n = 95	
	n	%	n	%	n	%
Arg/Arg	20	29,4	45	37,8	36	37,9
Arg/Gly	41	60,3	53	44,5	54	56,8
Gly/Gly	7	10,3	21	17,6	5	5,3
$\chi^2 = 10,66$; p = 0,03						
Алель Arg	59,6		60,1		66,3	
Алель Gly	40,4		39,9		33,7	

Примітки: p – достовірність відмінності у розподілі генотипів між групами хворих на БА залежно від індексу маси тіла.

У хворих на ранню БА гомозиготи за основним алелем в 1,5 та 1,7 разу зустрічалися частіше за наявності ожиріння порівняно із хворими із НМТ та ЗМТ, а Gly/Gly генотип частіше виявлявся у хворих із НМТ порівняно із хворими із ЗМТ та ожирінням. Дослідження частоти генотипів за Arg16Gly поліморфізмом гена β_2-АР з урахуванням ІМТ показало, що у хворих на пізню БА гомозиготи за основним алелем в 1,3 рази зустрічалися частіше серед хворих із ожирінням порівняно із хворими з НМТ, а Gly/Gly генотип частіше виявлявся у хворих із НМТ порівняно із хворими із ЗМТ та ожирінням.

З метою виявлення можливої асоціації даного генетичного маркеру із ризиком розвитку ожиріння на наступному етапі проведено статистичний аналіз з урахуванням різних моделей успадкування. Результати показали відсутність статистично достовірної асоціації у рамках всіх моделей успадкування у хворих на БА без урахування віку дебюту (табл. 4.8).

Таблиця 4.8

Ризик розвитку ожиріння залежно від Arg16Gly поліморфізму гена β_2-адренергічного рецептора

Модель	$P_{спост}$	$ВШ_{спост}$ (95 % ДІ)	ІКА
Домінантна	0,2	1,38 (0,84 – 2,28)	18,63
Рецесивна	0,39	1,33 (0,71 – 2,63)	19,49
Наддомінантна	0,56	1,16 (0,71 – 1,92)	19,92
Адитивна	0,19	1,26 (0,9 – 1,77)	18,52

Примітки:

1. ДІ – довірчий інтервал;
2. ІКА – інформаційний критерій Акайке;
3. $P_{спост}$ – спостережуване значення Р (без поправки на коваріати);
4. $ВШ_{спост}$ – спостережуване відношення шансів.

Результати проведеного дослідження Arg16Gly поліморфного маркера гена β_2-АР у пацієнтів із нетяжким (легким та середньої тяжкості) та тяжким перебігом БА із раннім і пізнім дебютом залежно від ІМТ наведені у табл. 4.9.

Таблиця 4.9

Частота генотипів за Arg16Gly поліморфізмом гена β_2-адренорецептора у хворих на бронхіальну астму залежно від індексу маси тіла та віку дебюту

Ранній дебют						
Нетяжкий перебіг						
1	2	3	4	5	6	7
Генотипи	НМТ, n = 41		ЗМТ, n = 30		Ожиріння, n = 20	
	n	%	n	%	n	%
Arg/Arg	22	53,7	8	26,7	5	25,0
Arg/Gly	16	39,0	22	73,3	2	10,0
Gly/Gly	3	7,3	0	0	13	65,0
$\chi^2 = 49,16$; p = 0,001						
Тяжкий перебіг						
Генотипи	НМТ, n = 43		ЗМТ, n = 57		Ожиріння, n = 80	
	n	%	n	%	n	%
Arg/Arg	1	2,3	6	10,5	30	37,5
Arg/Gly	14	32,6	22	38,6	29	36,2
Gly/Gly	28	65,1	29	50,9	21	26,3
$\chi^2 = 32,01$; p = 0,001						
Пізній дебют						
Нетяжкий перебіг						
Генотипи	НМТ, n = 55		ЗМТ, n = 85		Ожиріння, n = 32	
	n	%	n	%	n	%
Arg/Arg	7	12,7	28	32,9	13	40,6
Arg/Gly	41	74,6	51	60,0	18	56,2
Gly/Gly	7	12,7	6	7,1	1	3,1
$\chi^2 = 11,17$; p = 0,02						

Продовження таблиця 4.9						
Тяжкий перебіг						
Генотипи	НМТ, n = 13		ЗМТ, n = 34		Ожиріння, n = 63	
	n	%	n	%	n	%
Arg/Arg	13	100	17	50,0	23	36,5
Arg/Gly	0	0	2	5,9	36	57,1
Gly/Gly	0	0	15	44,1	4	6,3
$\chi^2 = 51,72$; p = 0,001						

Примітки: p – достовірність відмінності у розподілі генотипів між групами хворих на БА залежно від індексу маси тіла.

Встановлено вірогідну відмінність у розподілі генотипів за Arg16Gly поліморфізмом гена β_2-АР залежно від ІМТ у хворих на ранню БА із нетяжким перебігом (p = 0,001). Слід зазначити, що серед хворих із ожирінням превалювали гомозиготи за мінорним алелем (65 %) порівняно із хворими із ЗМТ (0 %) та НМТ (7,3 %). Гетерозиготи виявлені частіше в 1,9 рази серед хворих із ЗМТ порівняно з хворими з НМТ, а гомозиготи за основним алелем – удвічі частіше за наявності НМТ порівняно із ЗМТ та ожирінням. Під час аналізу частоти генотипів за Arg16Gly поліморфізмом гена β_2-АР у хворих на тяжку БА із раннім дебютом залежно від ІМТ виявлено статично значимі відмінності (p = 0,001). Так, за наявності ожиріння частіше спостерігались носії гомозигот за основним алелем порівняно із хворими із НМТ і ЗМТ, гетерозиготи – практично з однаковою частотою. Гомозиготи за мінорним алелем виявились у 2,5 рази частіше у хворих із НМТ порівняно із хворими з ожирінням. Таким чином, у пацієнтів із тяжким перебігом ранньої БА вірогідно частіше зустрічались гомозиготи за основним алелем за наявності ожиріння, а гомозиготи за мінорним алелем – у хворих із НМТ.

Встановлено відмінності у розподілі генотипів за досліджуваним поліморфним варіантом гена β_2-АР залежно від ІМТ за наявності нетяжкого перебігу пізньої БА (p = 0,02). Гомозиготи за основним алелем зустрічались

частіше серед хворих з ожирінням (40,6%), а гомозиготи за мінорним алелем – серед хворих з НМТ (12,7%). За наявності тяжкого перебігу БА із пізнім дебютом також встановлено вірогідну відмінність у розподілі генотипів за Arg16Gly поліморфізмом гена β_2-АР залежно від ІМТ ($\chi^2 = 51,72$; $p = 0,001$). Причому, всі пацієнти з НМТ були гомозиготами за основним алелем, а частота Arg/Gly генотипу була вищою серед хворих із ожирінням порівняно з хворими з НМТ і ЗМТ, а носії гомозигот за мінорним алелем частіше зустрічалися за наявності ЗМТ.

Подальший статистичний аналіз ризику розвитку тяжкого перебігу БА із раннім дебютом, асоційованої із ожирінням, порівняно із нетяжким перебігом залежно від Arg16Gly поліморфізму гена β_2-АР не продемонстрував статистично значимого зв'язку у всіх моделях успадкування ($p > 0,05$). Дослідження ризику розвитку тяжкої пізньої БА у хворих із ожирінням залежно від Arg16Gly поліморфізму гена β_2-АР також не продемонструвало статистично значимого зв'язку ($p > 0,05$). Це свідчить про те, що тяжкість перебігу БА, асоційованої із ожирінням, не залежить від Arg16Gly поліморфізму гена β_2-АР.

Зважаючи на суперечливий характер результатів асоціативних досліджень щодо ролі Arg16Gly поліморфізму гена β_2-АР у виразності клінічних проявів БА, окремі з яких доводять значимість даного поліморфного локусу, а інші заперечують, ми проаналізували контроль за симптомами БА за опитувальником ACQ залежно від генотипу за досліджуваним поліморфізмом (табл. 4.10). Встановлено статистично значущу відмінність у розподілі генотипів за Arg16Gly поліморфізмом гена β_2-АР залежно від рівня контролю захворювання ($\chi^2 = 18,91$; $p = 0,001$). Так, частота гомозигот за мінорним алелем була вірогідно вищою у хворих із частковим та відсутнім контролем БА порівняно із пацієнтами із повним контролем захворювання. Враховуючи встановлені фенотипічні відмінності у хворих на БА залежно від віку дебюту захворювання, ми проаналізували також рівень контролю за наявності раннього та пізнього початку захворювання.

Таблиця 4.10

Розподіл генотипів за Arg16Gly поліморфізмом гена β_2-адренергічного рецептора залежно від рівня контролю бронхіальної астми

Генотипи	Контроль бронхіальної астми					
	Повний, n = 189		Частковий, n = 162		Відсутній, n = 202	
	n	%	n	%	n	%
Arg/Arg	61	32,3	42	25,9	70	34,7
Arg/Gly	101	53,4	67	41,4	85	42,1
Gly/Gly	27	14,3	53	32,7	47	23,2
$\chi^2 = 18,91$; p = 0,001						

Результати дослідження контролю захворювання за опитувальником ACQ у хворих на БА із різним віком дебюту представлено у табл. 4.11.

Таблиця 4.11

Контроль бронхіальної астми залежно від Arg16Gly поліморфізму гена β_2-адренорецептора

Хворі на бронхіальну астму, n = 553					
Симптоми	Генотипи			F	p
	Arg/Arg, n = 179	Arg/Gly, n = 177	Gly/Gly, n = 197		
1	2	3	4	5	6
Нічні	1,48 ± 0,1	1,58 ± 0,08	2,02 ± 0,11	7,01	0,017
Ранкові	1,83 ± 0,12	1,54 ± 0,08	2,07 ± 0,13	6,68	0,001
Обмеження активності	1,51 ± 0,11	1,3 ± 0,08	1,63 ± 0,11	3,18	0,042
Задишка	1,68 ± 0,1	1,38 ± 0,07	1,73 ± 0,13	4,06	0,018
Утруднене дихання	1,66 ± 0,11	1,21 ± 0,07	1,93 ± 0,12	10,86	0,001

Продовження таблиці 4.11					
1	2	3	4	5	6
Загальна оцінка	1,63 ± 0,09	1,42 ± 0,06	1,87 ± 0,1	7,39	0,001
Ранній дебют, n = 271					
Симптоми	Генотипи			F	p
	Arg/Arg, n = 72	Arg/Gly, n = 105	Gly/Gly, n = 94		
Нічні	1,74 ± 0,16	1,71 ± 0,13	2,18 ± 0,13	3,69	0,026
Ранкові	2,31± 0,19	1,78 ± 0,13	2,19 ± 0,14	3,39	0,035
Обмеження активності	1,89 ± 0,17	1,50 ± 0,11	1,78 ± 0,13	2,3	0,1
Задишка	1,99 ± 0,14	1,59 ± 0,12	1,83 ± 0,11	2,12	0,12
Утруднене дихання	1,97 ± 0,16	1,35 ± 0,10	2,01 ± 0,14	7,68	0,001
Загальна оцінка	1,99 ± 0,13	1,59 ± 0,09	2,0 ± 0,08	4,34	0,014
Пізній дебют, n = 282					
Симптоми	Генотипи			F	p
	Arg/Arg, n = 101	Arg/Gly, n = 148	Gly/Gly, n = 33		
Нічні	1,3 ± 0,13	1,49± 0,10	1,58 ± 0,21	0,91	0,40
Ранкові	1,49± 0,13	1,36 ± 0,10	1,73 ± 0,25	1,16	0,31
Обмеження активності	1,24 ± 0,13	1,16 ± 0,10	1,21 ± 0,07	0,12	0,89
Задишка	1,47 ± 0,13	1,24 ± 0,12	1,45 ± 0,28	1,01	0,037
Утруднене дихання	1,42 ± 0,13	1,22 ± 0,09	1,61 ± 0,26	1,55	0,21
Загальна оцінка	1,38 ± 0,11	1,3 ± 0,08	1,52 ± 0,21	0,64	0,53

Примітки: p – достовірність відмінності між показниками контролю БА залежно від генотипів.

Встановлено, що частота нічних та ранкових симптомів у хворих на БА без урахування віку дебюту була вищою у хворих із Gly/Gly генотипом порівняно із носіями Arg/Arg і Arg/Gly генотипів за Arg16Gly поліморфізмом гена β_2-АР (p = 0,017; p = 0,001). Обмеження повсякденної активності, виразність задишки та утруднень з боку дихання були вищими у хворих

гомозигот за мінорним алелем порівняно із гетерозиготами і гомозиготами за основним алелем (всі $p < 0,05$). Сумарна оцінка також продемонструвала залежність від генотипу за досліджуваним поліморфізмом і була нижчою у хворих із Gly/Gly генотипом порівняно із носіями Arg/Arg та Arg/Gly генотипів ($p = 0,001$).

За раннього дебюту БА частота нічних симптомів була вищою у хворих носіїв Gly/Gly генотипу за Arg16Gly поліморфізмом гена β_2-АР порівняно із носіями Arg/Gly та Arg/Arg генотипів ($p = 0,026$). У той же час, у носіїв Arg/Arg генотипу були більш виражені ранкові симптоми порівняно із носіями Arg/Gly та Gly/Gly генотипів ($p = 0,035$). Обмеження повсякденної активності ($p = 0,1$) та задишка ($p = 0,12$) не відрізнялись залежно від генотипу за досліджуваним поліморфізмом гена β_2-АР. Утруднення з боку дихання було більш виражене у носіїв Gly/Gly генотипу ($p = 0,001$) порівняно із носіями Arg/Arg і Arg/Gly генотипів. Як результат, загальна оцінка продемонструвала нижчий рівень контролю захворювання за наявності Gly/Gly генотипу ($p = 0,014$).

У хворих на пізню БА частота нічних і ранкових симптомів, ступінь обмеження повсякденної активності та утруднене дихання не відрізнялась залежно від генотипу (всі $p > 0,05$), і, відповідно, загальна оцінка контролю також не продемонструвала відмінностей у рівні контролю захворювання залежно від Arg16Gly поліморфізму гена β_2-АР.

Результати аналізу рівня контролю БА, асоційованої із ожирінням, з урахуванням віку дебюту представлено у табл. 4.12. Як бачимо з даної таблиці, вірогідної відмінності у рівні контролю БА за загальною оцінкою у хворих на БА із ожирінням із раннім і пізнім дебютом залежно від Arg16Gly поліморфізму гена β_2-АР не виявлено.

Таблиця 4.12

Контроль бронхіальної астми, асоційованої із ожирінням, залежно від Arg16Gly поліморфізму гена β_2-адренорецептора

Ранній дебют, n = 100					
Симптоми	Генотипи			F	p
	Arg/Arg, n = 35	Arg/Gly, n = 31	Gly/Gly, n = 34		
Нічні	1,71 ± 0,21	1,87 ± 0,28	2,35 ± 0,22	2,04	0,136
Ранкові	2,57 ± 0,28	2,26 ± 0,28	2,79 ± 0,24	1,02	0,363
Обмеження активності	2,0 ± 0,24	1,87 ± 0,19	2,23 ± 0,22	0,69	0,505
Задишка	2,09 ± 0,23	1,71 ± 0,19	2,24 ± 0,22	1,81	0,171
Утруднене дихання	2,4 ± 0,26	1,39 ± 0,18	2,38 ± 0,23	6,09	0,003
Загальна оцінка	2,4 ± 0,26	1,82 ± 0,17	2,41 ± 0,18	2,42	0,095
Пізній дебют, n = 95					
Симптоми	Генотипи			F	p
	Arg/Arg, n =36	Arg/Gly, n = 54	Gly/Gly, n = 5		
1	2	3	4	5	6
Нічні	2,17 ± 0,24	2,11 ± 0,18	1,2 ± 0,16	1,11	0,333
Ранкові	2,19 ± 0,24	2,0 ± 0,38	0,8 ± 0,37	2,72	0,071
Обмеження активності	2,11 ± 0,21	1,87 ± 0,17	0,6 ±0,11	3,45	0,036
Задишка	2,28 ± 0,20	1,91 ± 0,15	1,2 ± 0,37	2,54	0,085
Утруднене дихання	2,11 ± 0,21	1,91 ± 0,14	1,6 ± 0,25	0,69	0,503
Загальна оцінка	2,17 ± 0,19	1,96 ± 0,13	1,08 ± 0,28	2,68	0,074

Примітки: p – достовірність відмінності між показниками контролю БА залежно від генотипів.

Висновки. Розподіл Arg/Arg, Arg/Gly, Gly/Gly генотипів за Arg16Gly поліморфізмом гена β_2-АР показав статистично значущу відмінність у хворих на БА (n = 553) (31,3; 45,7 та 23,0 % відповідно) і практично здорових осіб (44,2; 40,0; 15,8 % відповідно) (χ^2 = 6,59; p = 0,037); у хворих на БА, асоційовану із ожирінням, залежно від віку дебюту (ранній – 35; 31; 34 %; пізній – 37,9; 56,8; 5,3 %; χ^2 = 27,69; p = 0,001), що показує вищу в 1,5 раза частоту Gly/Gly гомозигот у хворих на БА порівняно з контролем і у 6,4 раза – у хворих на ранню БА із ожирінням порівняно із такою у хворих на пізню БА.

Ризик розвитку БА без урахування маси тіла та віку дебюту вищий у 1,74 раза (95 % ДІ (1,11–2,71), (p = 0,01) у домінантній моделі; ранньої БА, асоційованої із ожирінням, – у 2,75 раза (95 % ДІ (1,4–5,5); p = 0,001) у рецесивній моделі, а щодо пізньої БА із ожирінням – Arg16Gly поліморфізм гена β_2-АР мав протективну роль (ВШ 0,3 (0,09 – 0,8); p = 0,02) у рецесивній моделі. Контроль БА із ожирінням із раннім і пізнім дебютом не відрізнявся залежно від Arg16Gly поліморфізму гена β_2-АР.

4.2. Аналіз Gln27Glu поліморфного варіанта гена β_2-адренорецептора

У хворих на БА, які включені в наше дослідження, поряд із Arg16Gly поліморфізмом гена β_2-АР, вивчено Gln27Glu поліморфізм даного гена. Вибір даного ОНП був зумовлений тим, що є велика кількість клінічних досліджень, окремі з яких підтверджують його роль у виникненні БА, у тому числі, – тяжкої терапієрезистентної, деякі чітко доводять його значення у формуванні відповіді на β_2-агоністи та холінолітики, деякі – у виникненні ожиріння [112, 301,538]. Зважаючи на те, що отримані результати досліджень носять суперечливий, а іноді дискордантний характер, ми провели аналіз частоти алелів та генотипів у хворих на БА із урахуванням ІМТ, віку дебюту, тяжкості перебігу, рівня контролю захворювання.

Результати аналізу частоти Gln27Glu поліморфного варіанта гена β_2-АР (rs 1042714) у хворих на БА та у практично здорових осіб, у тому числі, залежно від статі представлено у табл. 4.13

Таблиця 4.13

Gln27Glu поліморфізм гена β_2-адренергічного рецептора у хворих на бронхіальну астму та у практично здорових осіб

Генотипи	Хворі на бронхіальну астму, n = 553		Практично здорові особи, n = 95	
	n	%	n	%
1	2	3	4	5
Gln/Gln	292	52,8	65	68,4
Gln/Glu	209	37,8	24	25,3
Glu/Glu	52	9,4	6	6,3
$\chi^2 = 7,99$; $p^1 = 0,018$				
Алелі	%		%	
Gln	71,7		81,1	
Glu	28,3		18,9	

Продовження таблиці 4.2.1								
1	2		3		4		5	
Генотипи	Практично здорові особи, n = 95				Хворі на бронхіальну астму, n = 553			
	Чоловіки, n = 45		Жінки, n = 50		Чоловіки, n = 193		Жінки, n = 360	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Gln/Gln	31	68,9	34	68,0	95	49,2	197	54,7
Gln/Glu	10	22,2	14	28,0	78	40,4	131	36,4
Glu/Glu	4	8,9	2	4,0	20	10,4	32	8,9
Алелі	$\chi^2 = 1,21$; $p^2 = 0,55$				$\chi^2 = 1,4$; $p^2 = 0,47$			
Gln	80,0		82,0		69,4		72,9	
Glu	20,0		18,0		30,6		27,1	

Примітки: p^1 – достовірність відмінності у розподілі генотипів між групами хворих на БА та групою контролю; p^2 – достовірність відмінності у розподілі генотипів між групами хворих на БА залежно від статі.

Аналіз частоти алелів та генотипів за Gln27Glu поліморфізмом гена β_2-АР у практично здорових осіб показав, що вона близька до європейських даних щодо їх поширеності. Розподіл алелів та генотипів за досліджуваним поліморфізмом у практично здорових осіб та хворих на БА відповідав теоретично очікуваній рівновазі Харді-Вайнберга ($p > 0,05$). Встановлено, що у групі контролю основний алель Gln та гомозиготи за основним алелем Gln/Gln зустрічалися частіше порівняно із хворими на БА, а мінорний алель та Glu/Glu гомозиготи – частіше у хворих на БА порівняно із здоровими ($\chi^2 = 7,99$; $p = 0,018$). Проведений аналіз розподілу генотипів за Gln27Glu поліморфізмом гена β_2-АР залежно від статі у групі контролю і у хворих на БА показав, що в осіб жіночої та чоловічої статей групи контролю ($p = 0,55$) та хворих на БА ($p = 0,47$) він статистично значуще не відрізнявся. Таким чином, не виявлено жодних гендерних відмінностей у розподілі алелів і генотипів за досліджуваним поліморфізмом у групі контролю та у хворих на БА.

Зважаючи на те, що БА із раннім і пізнім дебютом мають свої фенотипічні відмінності, ми проаналізували частоту алелів і генотипів за досліджуваним поліморфізмом залежно від віку початку захворювання, щоб

з'ясувати ймовірний зв'язок між Gln27Glu поліморфним варіантом гена β_2-АР та даними фенотипами захворювання (табл. 4.14).

Таблиця 4.14

Частота генотипів за Gln27Glu поліморфізмом гена β_2-адренергічного рецептора у хворих на бронхіальну астму залежно від віку дебюту

Хворі на бронхіальну астму, n = 553				
Генотипи	Пізній дебют, n = 282		Ранній дебют, n = 271	
	n	%	n	%
Gln/Gln	110	39,0	182	67,2
Gln/Glu	136	48,2	73	26,9
Glu/Glu	36	12,8	16	5,9
$\chi^2 = 41,24$; p = 0,001				
Алель Gln	63,1		80,6	
Алель Glu	36,9		19,4	
Хворі на бронхіальну, асоційовану із ожирінням, n = 195				
Генотипи	Пізній дебют, n = 95		Ранній дебют, n = 100	
	n	%	n	%
Gln/Gln	50	52,6	58	58,0
Gln/Glu	34	35,8	34	34,0
Glu/Glu	11	11,6	8	8,0
$\chi^2 = 0,94$; p = 0,625				
Алель Gln	70,5		75,0	
Алель Glu	29,5		25,0	

Примітки: p – достовірність відмінності у розподілі генотипів між групами хворих на БА залежно від віку дебюту.

Встановлено вірогідну відмінність у розподілі алелів і генотипів між хворими на БА із раннім та пізнім дебютом захворювання без урахування ІМТ (p = 0,001). Як бачимо у табл. 4.14, частота Gln/Gln генотипу за

наявності ранньої БА була вищою порівняно із пізньою БА, а Gln/Glu та Glu/Glu генотипів – вищою при пізньому дебюті порівняно із раннім. Частота алеля Gln була вищою за наявності раннього дебюту порівняно із пізнім, а алель Glu був у 36,9 % хворих із пізнім дебютом та лише у 19,4 % хворих із раннім. У хворих на БА із ожирінням відмінностей у розподілі генотипів за Gln27Glu поліморфізмом гена β_2-АР залежно від віку дебюту не виявлено (χ^2 = 0,94; p = 0,625).

Ураховуючи вірогідну відмінність у розподілі алелів та генотипів за Gln27Glu поліморфізмом гена β_2-АР залежно від віку дебюту захворювання без урахування маси тіла, ми провели статистичний аналіз з метою виявлення можливої асоціації даного генетичного маркеру із відносним ризиком розвитку БА із пізнім та раннім дебютом. Результати аналізу ризику розвитку БА залежно від генотипу за Gln27Glu поліморфізмом гена β_2-АР з використанням бінарної логістичної регресії в рамках чотирьох моделей успадкування наведені в табл. 4.15.

Таблиця 4.15

Ризик розвитку бронхіальної астми залежно від Gln27Glu поліморфізму гена β_2-адренергічного рецептора

Хворі на бронхіальну астму без урахування маси тіла та віку дебюту, n = 553			
Модель	$P_{спост}$	$ВШ_{спост}$ (95 % ДІ)	ІКА
1	2	3	4
Домінантна	0,01	1,9 (1,23 – 3,11)	18,28
Рецесивна	0,33	1,5 (0,69 – 4,1)	25,45
Наддомінантна	0,02	1,8 (1,11 – 3,0)	20,7
Адитивна	0,01	1,6 (1,13 – 2,4)	19,38
Хворі на бронхіальну астму без урахування маси тіла			
Ранній дебют, n = 271			
Домінантна	0,82	1,06 (0,65 – 1,77)	17,85
Рецесивна	0,88	0,93 (0,37 – 2,66)	17,88

Продовження таблиці 4.2.3			
1	2	3	4
Наддомінантна	0,75	1,09 (0,65 – 1,89)	17,8
Адитивна	0,9	1,02 (0,7 – 1,53)	17,89
Пізній дебют, n = 282			
Домінантна	0,001	3,4 (2,08 – 5,6)	17,93
Рецесивна	0,09	2,2 (0,95 – 5,88)	39,62
Наддомінантна	0,001	2,8 (1,66 – 4,7)	26,93
Адитивна	0,001	2,5 (1,68 – 3,81)	20,96
Хворі на бронхіальна астму, асоційовану із ожирінням			
Ранній дебют, n = 100			
Домінантна	0,13	1,57 (0,87 – 2,84)	16,87
Рецесивна	0,65	1,29 (0,43 – 4,06)	18,94
Наддомінантна	0,18	1,52 (0,82 – 2,86)	17,36
Адитивна	0,18	1,37 (0,87 – 2,18)	17,31
Пізній дебют, n = 95			
Домінантна	0,03	1,95 (1,08 – 3,55)	17,11
Рецесивна	0,21	1,94 (0,71 – 5,86)	20,45
Наддомінантна	0,12	1,65 (0,89 – 3,1)	19,6
Адитивна	0,03	1,65 (1,06 – 2,63)	17,12

Розрахунок відносного ризику розвитку БА без урахування маси тіла та віку дебюту показав статистично значущий зв'язок в рамках домінантної (p = 0,01), наддомінантної (p = 0,01) та адитивної (p = 0,02) моделей. Ризик розвитку БА у носіїв мінорного алеля (Gln/Glu та Glu/Glu генотипів) зростав в 1,9 у домінантній, в 1,8 рази – у наддомінантній та в 1,6 рази – в адитивній моделях успадкування порівняно із гомозиготами за основним алелем. Отримані дані свідчать про підвищення ризику розвитку БА у носіїв мінорного алеля – у гомозигот і гетерозигот.

Аналіз зв'язку ризику розвитку БА із раннім дебютом з Gln27Glu поліморфізмом гена β_2-АР з урахуванням різних моделей успадкування продемонстрував його відсутність. Однак, встановлено зв'язок даного поліморфізму із ризиком розвитку БА із пізнім дебютом в рамках домінантної ($p = 0,001$), наддомінантної ($p = 0,001$) і адитивної ($p = 0,001$) моделей. Ризик виникнення БА із пізнім дебютом у носіїв мінорного алеля (Glu/Glu+ Gln/Glu) у 3,4 рази вищий, ніж у гомозигот за основним алелем ($p = 0,001$). Отримані дані свідчать про підвищення ризику розвитку БА із пізнім дебютом у носіїв мінорного алеля – у гомозигот і гетерозигот. Не виявлено зв'язку ризику розвитку ранньої БА із ожирінням із Gln27Glu поліморфізмом гена β_2-АР у всіх моделях успадкування, а у хворих із пізнім дебютом встановлено зростання ризику в 1,95 рази рамках домінантної та в 1,65 рази адитивної моделей успадкування.

Зважаючи на результати клінічних досліджень щодо асоціації даного ОНП із тяжкістю перебігу захворювання, із формуванням терапієрезистентних форм БА [407], ми дослідили розподіл генотипів між хворими на БА із легким, середньої тяжкості та тяжким перебігом (табл. 4.16). Не встановлено відмінності у розподілі генотипів за Gln27Glu поліморфізмом гена β_2-АР залежно від тяжкості перебігу БА без урахування віку дебюту та маси тіла ($p = 0,32$), а також у хворих на БА, асоційовану із ожирінням ($p = 0,69$). Хоча, в процесі аналізу було виявлено, що частота гомозигот за мінорним алелем була у 2,5 рази вищою серед пацієнтів із тяжким перебігом БА порівняно із такою у пацієнтів із легким. Порівняння розподілу між хворими із тяжким та нетяжким перебігом також показало відсутність відмінності без урахування маси тіла ($\chi^2 = 3,38$; $p = 0,19$) та у хворих на БА із ожирінням ($\chi^2 = 1,27$; $p = 0,53$).

Таблиця 4.16

Розподіл генотипів за Gln27Glu поліморфізмом гена β_2-адренергічного рецептора залежно від перебігу бронхіальної астми

Генотипи	Перебіг бронхіальної астми					
	Легкий, n = 88		Помірний, n = 175		Тяжкий, n = 290	
	n	%	n	%	n	%
Gln/Gln	46	52,3	92	52,6	154	53,1
Gln/Glu	38	43,2	68	38,8	103	35,5
Glu/Glu	4	4,5	15	8,6	33	11,4
$\chi^2 = 4,68$; p = 0,32						
Генотипи	Перебіг бронхіальної астми без урахування маси тіла					
	Нетяжкий, n = 263			Тяжкий, n = 290		
	n	%		n	%	
Gln/Gln	138	52,5		154	53,1	
Gln/Glu	106	40,3		103	35,5	
Glu/Glu	19	7,2		33	11,4	
$\chi^2 = 3,38$; p = 0,19						
Генотипи	Перебіг бронхіальної астми, асоційованої із ожирінням					
	Легкий, n = 13		Помірний, n = 39		Тяжкий, n = 143	
	n	%	n	%	n	%
Gln/Gln	6	46,2	24	61,5	78	54,5
Gln/Glu	6	46,2	13	33,3	49	34,3
Glu/Glu	1	7,6	2	5,2	16	11,2
$\chi^2 = 2,12$; p = 0,69						
Генотипи	Перебіг бронхіальної астми, асоційованої із ожирінням					
	Нетяжкий, n = 52			Тяжкий, n = 143		
	n	%		n	%	
Gln/Gln	30	57,7		78	54,5	
Gln/Glu	19	36,5		49	34,3	
Glu/Glu	3	5,8		16	11,2	
$\chi^2 = 1,27$; p = 0,53						

Примітки: p – достовірність відмінності у розподілі генотипів між групами хворих на БА залежно від тяжкості перебігу.

Результати аналізу розподілу генотипів за Gln27Glu поліморфізмом гена β_2-АР залежно від тяжкості перебігу у хворих на БА з урахування віку дебюту та наявності ожиріння представлені у табл. 4.17.

Таблиця 4.17

Частота генотипів за Gln27Glu поліморфізмом гена β_2-адренергічного рецептора у хворих на бронхіальну астму залежно від віку дебюту та тяжкості перебігу

Хворі на бронхіальну астму, n = 553				
Ранній дебют, n = 271				
Генотипи	Нетяжкий перебіг, n = 91		Тяжкий перебіг, n = 180	
	n	%	n	%
1	2	3	4	5
Gln/Gln	63	69,2	119	66,1
Gln/Glu	25	27,5	48	26,7
Glu/Glu	3	3,3	13	7,2
$\chi^2 = 1,68$; p = 0,43				
Пізній дебют, n = 282				
Генотипи	Нетяжкий перебіг, n = 172		Тяжкий перебіг, n = 110	
	n	%	n	%
Gln/Gln	75	43,6	35	31,8
Gln/Glu	81	47,1	55	50,0
Glu/Glu	16	9,3	20	18,2
$\chi^2 = 6,65$; p = 0,036				
Хворі на бронхіальну астму, асоційовану із ожирінням, n = 195				
Ранній дебют, n = 100				
Генотипи	Нетяжкий перебіг, n = 20		Тяжкий перебіг, n = 80	
	n	%	n	%
Gln/Gln	14	70,0	44	55,0
Gln/Glu	5	25,0	29	36,2
Glu/Glu	1	5,0	7	8,8
$\chi^2 = 1,49$; p = 0,473				

Продовження таблиці 4.17				
1	2	3	4	5
Пізній дебют, n = 95				
Генотипи	Нетяжкий перебіг, n = 32		Тяжкий перебіг, n = 63	
	n	%	n	%
Gln/Gln	16	50,0	34	54,0
Gln/Glu	14	43,8	20	31,7
Glu/Glu	2	6,2	9	14,3
$\chi^2 = 2,10$; p = 0,350				

Примітки: p – достовірність відмінності у розподілі генотипів між групами хворих на БА залежно від тяжкості перебігу.

Як бачимо з табл. 4.17, розподіл генотипів за Gln27Glu поліморфізмом гена β_2-АР залежно від тяжкості перебігу у хворих на ранню БА без урахування ІМТ ($\chi^2 = 1,68$; p = 0,43) та за наявності ожиріння ($\chi^2 = 1,49$; p = 0,473) не відрізнявся. У хворих на пізню БА без урахування маси тіла виявлено відмінність у розподілі генотипів за Gln27Glu поліморфізмом гена β_2-АР залежно від тяжкості перебігу ($\chi^2 = 6,65$; p = 0,036). Причому, частота гомозигот за мінорним алелем була вдвічі вищою у хворих на пізню БА із тяжким перебігом. Аналіз розподілу у хворих на пізню БА із ожирінням залежно від тяжкості перебігу продемонстрував відсутність відмінності.

Для додаткової кларифікації даного зв’язку проведено статистичний аналіз з метою визначення відносного ризику розвитку тяжкого перебігу БА із раннім та пізнім дебютом залежно від Gln27Glu поліморфізму гена β_2-АР з урахуванням різних моделей успадкування (табл. 4.18). Розрахунок відносного ризику розвитку БА із тяжким перебігом без урахування маси тіла та віку дебюту показав статистично значущий зв'язок в рамках домінантної та адитивної моделей успадкування. Встановлено зростання ризику в 1,91 рази в домінантній (p = 0,01) та в 1,64 рази в адитивній моделі успадкування (p = 0,01). Розрахунок відносного ризику розвитку тяжкого перебігу БА із раннім дебютом, як без урахування маси тіла пацієнтів, так у хворих на БА з ожирінням, не виявив зв’язку із Gln27Glu поліморфізмом гена β_2-АР.

Таблиця 4.18

Ризик розвитку тяжкого перебігу бронхіальної астми залежно від Gln27Glu поліморфізму гена β_2-адренергічного рецептора

Хворі на бронхіальну астму без урахування маси тіла та віку дебюту, n = 553			
1	2	3	4
Модель	$P_{спост}$	$ВШ_{спост}$ (95 % ДІ)	ІКА
Домінантна	0,01	1,91 (1,18 – 3,16)	18,22
Рецесивна	0,16	1,9 (0,83 – 5,18)	23,02
Наддомінантна	0,07	1,63 (0,98 – 2,79)	21,7
Адитивна	0,01	1,64 (1,13 – 2,45)	18,25
Хворі на бронхіальну астму без урахування маси тіла			
Ранній дебют, n = 271			
Домінантна	0,76	1,08 (0,64 – 1,84)	17,55
Рецесивна	0,94	1,04 (0,4 – 3,05)	17,63
Наддомінантна	0,78	1,08 (0,62 – 1,91)	17,56
Адитивна	0,79	1,06 (0,71 – 1,6)	17,57
Пізній дебют, n = 282			
Домінантна	0,001	3,47 (1,91 – 6,42)	17,35
Рецесивна	0,03	2,93 (1,13 – 8,55)	29,47
Наддомінантна	0,01	2,43 (1,31 – 4,56)	26,32
Адитивна	0,001	2,49 (1,59 – 4,04)	17,94
Хворі на бронхіальна астму, асоційовану із ожирінням			
Ранній дебют, n = 100			
Домінантна	0,07	1,77 (0,96 – 3,3)	16,58
Рецесивна	0,54	1,42 (0,45 – 4,6)	19,54
Наддомінантна	0,12	1,68 (0,88 – 3,24)	17,44
Адитивна	0,1	1,49 (0,93 – 2,43)	17,16

Продовження таблиці 4.18			
1	2	3	4
Пізній дебют, n = 95			
Домінантна	0,07	1,85 (0,96 – 3,58)	17,29
Рецесивна	0,1	2,47 (0,84 – 7,74)	17,92
Наддомінантна	0,37	1,38 (0,68 – 2,78)	19,87
Адитивна	0,04	1,66 (1,03 – 2,72)	16,36

Аналіз зв’язку Gln/Glu поліморфізму гена β_2-АР із розвитком тяжкого перебігу БА із пізнім дебютом показав збільшення ризику у домінантній, рецесивній, адитивній та наддомінантній моделях успадкування. Проаналізувавши всі моделі успадкування, ми вибрали найкращу, такою виявилась домінантна модель, у рамках якої спостерігається підвищення ризику розвитку тяжкого перебігу БА у 3,47 рази (p = 0,001). У хворих на БА із пізнім дебютом та ожирінням ризик розвитку тяжкого перебігу зростав в 1,66 рази в адитивній моделі успадкування (p = 0,04). Зважаючи на те, що Gln27Glu поліморфний варіант гена β_2-АР потенційно пов'язаний не лише із БА, а й із ожирінням, ми дослідили розподіл алелів та генотипів у хворих на БА залежно від ІМТ, віку дебюту (табл. 4.19), а також – зв'язок із ризиком розвитку ожиріння (табл. 4.20).

Таблиця 4.19

Розподіл алелів та генотипів за Gln27Glu поліморфізмом гена β_2-адренергічного рецептора у хворих на бронхіальну астму залежно від індексу маси тіла

Генотипи	Хворі на бронхіальну астму, n = 553					
	Нормальна маса тіла, n = 152		Зайва маса тіла, n = 206		Ожиріння, n = 195	
	n	%	n	%	n	%
1	2	3	4	5	6	7
Gln/Gln	81	53,3	103	50,0	108	55,4

Продовження таблиці 4.19						
1	2	3	4	5	6	7
Gln/Glu	64	42,1	77	37,4	68	34,9
Glu/Glu	7	4,6	26	12,6	19	9,7
$\chi^2 = 7,77$; p = 0,1						
Алель Gln	74,3		68,7		72,8	
Алель Glu	25,7		31,3		27,2	
Генотипи	Ранній дебют, n = 271					
	Нормальна маса тіла, n = 84		Зайва маса тіла, n = 87		Ожиріння, n = 100	
	n	%	n	%	n	%
Gln/Gln	54	64,3	70	80,5	58	58,0
Gln/Glu	26	31,0	13	14,9	34	34,0
Glu/Glu	4	4,7	4	4,6	8	8,0
$\chi^2 = 11,83$; p = 0,019						
Алель Gln	79,8		87,9		75,0	
Алель Glu	20,2		12,1		25,0	
Генотипи	Пізній дебют, n = 282					
	Нормальна маса тіла, n = 68		Зайва маса тіла, n = 119		Ожиріння, n = 95	
	n	%	n	%	n	%
Gln/Gln	29	42,6	38	31,9	43	45,3
Gln/Glu	36	52,9	59	49,6	41	43,2
Glu/Glu	3	4,4	22	18,5	11	11,5
$\chi^2 = 10,45$; p = 0,03						
Алель Gln	69,1		56,7		66,8	
Алель Glu	30,9		43,3		33,2	

Примітки: p – достовірність відмінності у розподілі генотипів між групами хворих на БА залежно від ІМТ.

Результати дослідження частоти генотипів за Gln27Glu поліморфізмом гена β_2-АР у хворих на БА без урахування віку дебюту залежно від ІМТ показали відсутність вірогідної відмінності (χ^2 = 7,77; p = 0,1). Проте після поділу пацієнтів залежно від віку дебюту відмінність у розподілі генотипів виявлено у хворих на БА із раннім дебютом (χ^2 = 11,83; p = 0,019). Згідно отриманих результатів, гомозиготи за мінорним алелем спостерігались в 1,7 разу частіше серед хворих на ранню БА із ожирінням порівняно з пацієнтами із НМТ та ЗМТ (p = 0,019). Відповідно аналіз частоти алелів продемонстрував найвищу частоту алелю Glu у хворих на БА із коморбідним ожирінням. У хворих на пізню БА носії гомозигот за мінорним алелем частіше виявлялись серед пацієнтів із ЗМТ та ожирінням порівняно із НМТ (χ^2 = 10,45; p = 0,03).

Розрахунок відносного ризику розвитку ожиріння показав статистично значущий зв'язок в рамках домінантної (p = 0,03) та адитивної (p = 0,04) моделей успадкування. Ризик виникнення ожиріння у носіїв мінорного алеля (Glu/Glu + Gln/Glu) в 1,75 рази вищий, ніж у гомозигот за основним алелем (p = 0,03). Отримані дані свідчать про підвищення ризику розвитку ожиріння у носіїв мінорного алеля, як у гомозигот, так і в гетерозигот.

Таблиця 4.20

Ризик розвитку ожиріння залежно від Gln27Glu поліморфізму гена β_2-адренергічного рецептора

Хворі на бронхіальну астму, n = 553			
Модель	$P_{спост}$	$ВШ_{спост}$ (95 % ДІ)	ІКА
Домінантна	0,03	1,75 (1,05 – 2,95)	17,7
Рецесивна	0,33	1,6 (0,65 – 4,52)	21,28
Наддомінантна	0,1	1,58 (0,92 – 2,78)	19,5
Адитивна	0,04	1,51 (1,02 – 2,3)	18,03

Результати дослідження частоти Gln27Glu поліморфізму гена β_2-АР у пацієнтів із нетяжким та тяжким перебігом БА із раннім і пізнім дебютом залежно від ІМТ наведені у табл. 4.21.

Таблиця 4.21

Частота генотипів за Gln27Glu поліморфізмом гена β_2-адренергічного рецептора у хворих на бронхіальну астму залежно від індексу маси тіла

Ранній дебют						
Нетяжкий перебіг						
Генотипи	НМТ, n = 41		ЗМТ, n = 30		Ожиріння, n = 20	
	n	%	n	%	n	%
1	2	3	4	5	6	7
Gln/Gln	27	65,9	22	73,3	14	70,0
Gln/Glu	13	31,7	7	23,3	5	25,0
Glu/Glu	1	2,4	1	3,4	1	5,0
$\chi^2 = 0,91$; p = 0,92						
Тяжкий перебіг						
Генотипи	НМТ, n = 43		ЗМТ, n = 57		Ожирінням, n = 80	
	n	%	n	%	n	%
Gln/Gln	27	62,8	48	84,2	44	55,0
Gln/Glu	13	30,2	6	10,5	29	36,2
Glu/Glu	3	7,0	3	5,3	7	8,8
$\chi^2 = 13,5$; p = 0,009						
Пізній дебют						
Нетяжкий перебіг						
Генотипи	НМТ, n = 55		ЗМТ, n = 85		Ожиріння, n = 32	
	n	%	n	%	n	%
Gln/Gln	26	47,3	33	38,8	16	50,0

Продовження таблиці 4.21						
1	2	3	4	5	6	7
Gln/Glu	27	49,1	40	47,1	14	43,8
Glu/Glu	2	3,6	12	14,1	2	6,2
$\chi^2 = 5,38;\ p = 0,25$						
Тяжкий перебіг						
Генотипи	НМТ, n = 13		ЗМТ, n = 34		Ожиріння, n = 63	
	n	%	n	%	n	%
Gln/Gln	1	7,7	0	0	34	54,0
Gln/Glu	11	84,6	24	70,6	20	31,7
Glu/Glu	1	7,7	10	29,4	9	14,3
$\chi^2 = 36,78;\ p = 0,001$						

Примітки: p – достовірність відмінності у розподілі генотипів між групами хворих на БА залежно від ІМТ.

Не встановлено вірогідної відмінності у розподілі генотипів за Gln27Glu поліморфізмом гена β_2-АР залежно від ІМТ у хворих на ранню БА із нетяжким перебігом (p = 0,85). Так, генотипи за вищевказаним поліморфізмом розподілились приблизно з однаковою частотою серед хворих із НМТ, ЗМТ та ожирінням.

Під час аналізу частоти генотипів за Gln/Glu поліморфізмом гена β_2-АР у хворих на тяжку БА із раннім дебютом залежно від ІМТ виявлено статично значимі відмінності (χ^2 = 13,5; p = 0,009). Частота гомозигот за мінорним алелем була вищою серед пацієнтів із тяжким перебігом БА та ожирінням порівняно із хворими із НМТ і ЗМТ.

Аналіз розподілу генотипів за Gln27Glu поліморфізмом гена β_2-АР у хворих на БА із пізнім дебютом залежно від ІМТ, проведений у пацієнтів із нетяжким та тяжким перебігом захворювання показав відсутність відмінностей за нетяжкого (χ^2 = 5,38; p = 0,25) та наявність відмінностей за тяжкого перебігу (χ^2 = 36,78; p = 0,001).

Поряд із цим, нами не встановлено відмінностей у розподілі генотипів за Gln27Glu поліморфізмом гена β_2-АР залежно від рівня контролю захворювання ($\chi^2 = 4,04$; $p = 0,40$) (табл. 4.22.).

Таблиця 4.22

Розподіл генотипів за Gln27Glu поліморфізмом гена β_2-адренергічного рецептора залежно від контролю бронхіальної астми

Генотипи	Контроль бронхіальної астми					
	Повний, n = 189		Частковий, n = 162		Відсутній, n = 202	
	n	%	n	%	n	%
Gln/Gln	95	50,3	82	50,6	115	56,9
Gln/Glu	79	41,8	64	39,5	66	32,7
Glu/Glu	15	7,9	16	9,9	21	10,4
$\chi^2 = 4,04$; $p = 0,40$						

Примітки: p – достовірність відмінності у розподілі генотипів між групами хворих на БА залежно від рівня контролю.

На наступному етапі дослідження ми провели аналіз контролю БА із урахуванням віку дебюту залежно від Gln27Glu поліморфізму гена β_2-АР (табл. 4.23).

Таблиця 4.23

Контроль бронхіальної астми залежно від Gln27Glu поліморфізму гена β_2-адренорецептора

Хворі на бронхіальну астму, n = 553					
Симптоми	Генотипи			F	p
	Gln/Gln, n = 292	Gln/Glu, n = 209	Glu/Glu, n = 52		
1	2	3	4	5	6
Нічні	1,67 ± 0,07	1,55 ± 0,09	1,98 ± 0,2	2,32	0,09
Ранкові	1,82 ± 0,08	1,66 ± 0,09	1,77 ± 0,19	0,8	0,45
Обмеження активності	1,48 ± 0,07	1,33 ± 0,08	1,71 ± 0,19	2,06	0,13
Задишка	1,59 ± 0,08	1,49 ± 0,09	1,63 ± 0,2	0,42	0,66

Продовження таблиці 4.23					
1	2	3	4	5	6
Затруднене дихання	1,52 ± 0,07	1,54 ± 0,09	1,65 ± 0,18	0,24	0,79
Загальна оцінка	1,62 ± 0,06	1,52 ± 0,07	1,75 ± 0,17	1,04	0,35
Ранній дебют, n = 271					
Симптоми	Генотипи			F	p
	Gln/Gln, n = 182	Gln/Glu, n = 73	Glu/Glu, n = 16		
Нічні	1,86 ± 0,09	1,93 ± 0,17	1,88 ± 0,3	0,07	0,9
Ранкові	2,05 ± 0,1	2,1 ± 0,19	1,94 ± 0,3	0,09	0,9
Обмеження активності	1,73 ± 0,09	1,59 ± 0,15	1,8 ± 0,3	0,39	0,67
Задишка	1,82 ± 0,10	1,64 ± 0,15	1,88 ± 0,4	0,55	0,57
Затруднене дихання	1,7 ± 0,09	1,84 ± 0,17	1,88 ± 0,3	0,35	0,7
Загальна оцінка	1,84 ± 0,08	1,83 ± 0,14	1,88 ± 0,29	0,11	0,98
Пізній дебют, n = 282					
Симптоми	Генотипи			F	p
	Gln/Gln, n = 110	Gln/Glu, n = 136	Glu/Glu, n = 36		
Нічні	1,34 ± 0,12	1,35 ± 0,11	2,03 ± 0,25	4,68	0,01
Ранкові	1,42 ± 0,12	1,41 ± 0,11	1,69 ± 0,24	0,76	0,467
Обмеження активності	1,06 ± 0,12	1,20 ± 0,10	1,66 ± 0,24	3,26	0,04
Задишка	1,24 ± 0,12	1,38 ± 0,12	1,53 ± 0,19	0,76	0,471
Затруднене дихання	1,21 ± 0,12	1,38 ± 0,11	1,56 ± 0,22	1,19	0,306
Загальна оцінка	1,25 ± 0,10	1,35 ± 0,09	1,69 ± 0,21	2,32	0,1

Примітки: p – достовірність відмінності між показниками контролю БА залежно від генотипів.

Результати демонструють відсутність статистично значимих відмінностей всіх показників і, відповідно, загальної оцінки контролю у хворих на БА без урахування віку дебюту та у хворих на ранню БА залежно від генотипів за досліджуваним поліморфізмом. Встановлено вищу частоту

нічних симптомів (p = 0,01), більш виражене обмеження повсякденної активності (p = 0,04) у носіїв Glu/Glu генотипу порівняно із носіями Gln/Glu та Gln/Gln генотипів за досліджуваним поліморфізмом у хворих на БА із пізнім дебютом. Проте загальна оцінка контролю при пізній БА продемонструвала відсутність статистично значимих відмінностей (p = 0,1). Результати вивчення рівня контролю БА у хворих на БА із ожирінням з урахуванням віку дебюту представлено в табл. 4.24.

Таблиця 4.24

Контроль бронхіальної астми із ожирінням залежно від Gln27Glu поліморфізму гена β_2-адренорецептора

Ранній дебют, n = 100					
Симптоми	Генотипи			F	p
	Gln/Gln, n = 58	Gln/Glu, n = 34	Glu/Glu, n = 8		
1	2	3	4	5	6
Нічні	2,09 ± 0,17	1,91 ± 0,26	1,5 ± 0,37	0,69	0,5
Ранкові	2,66 ± 0,19	2,56 ± 0,27	1,75 ± 0,53	1,27	0,28
Обмеження активності	2,22 ± 0,16	1,85 ± 0,23	1,5 ± 0,52	1,73	0,18
Задишка	2,24 ± 0,17	1,79 ± 0,21	1,63 ± 0,38	1,85	0,16
Утруднене дихання	2,19 ± 0,19	2,06 ± 0,25	1,38 ± 0,26	1,21	0,3
Загальна оцінка	2,28 ± 0,15	2,05 ± 0,19	1,55 ± 0,33	1,73	0,18
Пізній дебют, n = 95					
Симптоми	Генотипи			F	p
	Gln/Gln, n = 50	Gln/Glu, n = 34	Glu/Glu, n = 11		
Нічні	1,98 ± 0,18	2,06 ± 0,24	2,64 ± 0,51	1,04	0,36
Ранкові	2,02 ± 0,18	2,0 ± 0,22	2,0 ± 0,47	0,003	0,99
Обмеження активності	1,78 ± 0,16	1,91 ± 0,21	2,36 ± 0,53	1,001	0,37
Задишка	1,94 ± 0,15	2,12 ± 0,21	2,0 ± 0,43	0,24	0,79
Утруднене дихання	2,02 ± 0,16	1,88 ± 0,17	2,0 ± 0,33	0,17	0,85
Загальна оцінка	1,95 ± 0,13	1,99 ± 0,17	2,2 ± 0,42	0,27	0,76

Примітки: p – достовірність відмінності між показниками контролю БА залежно від генотипів.

У хворих на БА із ожирінням за наявності і раннього, і пізнього дебюту не виявлено відмінностей за всіма показниками та за загальною оцінкою контролю залежно від генотипів за Gln27Glu поліморфізмом гена β_2-АР (всі $p > 0,05$).

Висновки. Установлено відмінність у розподілі Gln/Gln, Gln/Glu та Glu/Glu генотипів за Gln27Glu поліморфізмом гена β_2-АР у хворих на БА без урахування ІМТ та віку дебюту (52,8; 37,8; 9,4 % відповідно) та у контролі (68,4; 25,3; 6,3 % відповідно) ($\chi^2 = 7,99$; $p = 0,018$). Показано відсутність відмінності у розподілі генотипів за Gln27Glu поліморфізмом гена β_2-АР залежно від ІМТ ($\chi^2 = 7,77$; $p = 0,1$) у хворих на БА із ожирінням залежно від віку дебюту ($\chi^2 = 0,94$; $p = 0,625$), тяжкості перебігу ($\chi^2 = 4,68$; $p = 0,32$). Зростання ризику виникнення БА (без урахування маси тіла та віку дебюту) у носіїв мінорного алеля (Gln/Glu та Glu/Glu генотипів) (ВШ 1,9 (95 % ДІ (1,23–3,11); $p = 0,01$); пізньої БА із ожирінням (ВШ 1,95 (95 % ДІ (1,08–3,55); $p = 0,03$) – у домінантній моделі, тяжкого перебігу (ВШ 1,66 (95 % ДІ (1,03–2,72); $p = 0,04$) – в адитивній моделі успадкування. Відсутність зв'язку Gln27Glu поліморфізму гена β_2-АР із ризиком розвитку ранньої БА із ожирінням та її тяжкістю. Контроль БА без та з урахуванням віку дебюту та маси тіла не залежав від генотипів за Gln27Glu поліморфізмом гена β_2-АР (всі $p > 0,05$).

Основні положення даного розділу дисертації висвітлено в таких публікаціях:

1 Качковська ВВ, Ковчун АВ, Фадєєва ГА, Приступа ЛН. Gln27Glu та Arg16Gl поліморфізми гена β_2-адренергічного рецептора у хворих на бронхіальну астму і ожиріння. Астма та алергія. 2021;1:40-8. doi: 10.31655/2307-3373-2021-1-40-48.

2 Качковська ВВ. Контроль бронхіальної астми, асоційованої з ожирінням, залежно від віку дебюту та Arg16Gly поліморфізму гена β2-адренорецептора. Український терапевтичний журнал [Інтернет].

2021;3:28-34. Доступно на: http://utj.com.ua/article/view/233183 doi: 10.30978/UTJ2021-3-28.

3 Kachkovska V, Kovchun A, Dudchenko I, Prystupa L. Gln27Glu polymorphism in the β2-adrenoreceptor gene in patients with asthma with regard to the age of onset. East Ukr Med J [Internet]. 2023;11(4):390-7. Available from: https://eumj.med.sumdu.edu.ua/index.php/journal/article/view/394 doi: 10.21272/eumj.2023;11(4):390-397.

4 Kachkovska V, Prystupa L. Clinical course of obesity-associated asthma depending on the Gln27Glu polymorphic variant of the β_2-adrenoreceptor gene, taking into account the age of onset. Art Med [Internet]. 2024 Mar 28;1(29):62-5. Available from: https://art-of-medicine.ifnmu.edu.ua/index.php/aom/article/view/1118 doi: 10.21802/artm.2024.1.29.62.

5 Kachkovska V. Association between Gln27Glu polymorphism in the β2 adrenergic receptor gene and obesity risk in patients with early-onset and late-onset bronchial asthma. Georgian Med News [Internet]. 2023 Jul-Aug;7(340):254-8. Available from: https://www.geomednews.com/Articles/2023/7_8_2023/254-258.pdf

6 Kachkovska VV, Kovchun AV, Moyseyenko IO, Dudchenko IO, Prystupa LN. Arg16Gly polymorphism in the β2-adrenoceptor gene in patients with bronchial asthma. Wiad Lek [Internet]. 2021;74(5):1200-3. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34090290/ doi: 10.36740/WLek202105128.

7 Kachkovska VV, Orlovskyi VF. Association between Arg16Gly Polymorphism in the *B2*-Adrenergic Receptor Gene and Obesity Risk in Patients with Bronchial Asthma. Open J Genet [Internet]. 2021;11(4):93-101. Available from: https://www.scirp.org/journal/paperinformation?paperid=113374 doi: 10.4236/ojgen.2021.114009.

8 Kachkovska VV, Prystupa LN, Orlovskyi VF. Arg16Gly polymorphism in the β_2-adrenoceptor gene in patients with bronchial asthma with regard to the age of onset. World Med Biol [Internet]. 2023;1(83):87-90. Available from: https://womab.com.ua/en/smb-2023-01/9678 doi: 10.26724/2079-8334-2023-1-83-87-90.

9 Kachkovska VV. Gln27Glu polymorphism in the β2-adrenergic receptor gene in patients with bronchial asthma. Zaporozhye Medical Journal [Internet]. 2022 Apr 4;24(2):159-62. Available from: http://zmj.zsmu.edu.ua/article/view/239468 doi: 10.14739/2310-1210.2022.2.239468.

РОЗДІЛ 5. РОЛЬ ER22/23EK І TTHIII ПОЛІМОРФІЗМІВ ГЕНА ГЛЮКОКОРТИКОЇДНОГО РЕЦЕПТОРА У ВИНИКНЕННІ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ, АСОЦІЙОВАНОЇ ІЗ ОЖИРІННЯМ, ТЯЖКОСТІ ЇЇ ПЕРЕБІГУ

5.1. Аналіз ER22/23EK поліморфного варіанта гена рецептора глюкокортикоїдів

З метою виявлення можливої асоціації ER22/23EK поліморфізму гена ГР із ризиком розвитку ранньої та пізньої БА, із ожирінням, тяжкістю перебігу, рівнем контролю та ефективністю лікування було проведено статистичний аналіз отриманих результатів. Розподіл генотипів за ER22/23EK поліморфізмом гена ГР відповідав очікуваному рівноважному розподілу Харді-Вайнберга ($p > 0,05$). Аналіз розподілу GG, GA, AA генотипів за ER22/23EK поліморфізмом гена ГР у хворих на БА та у групі контролю, у тому числі, залежно від статі представлено у табл. 5.1.

Таблиця 5.1.

ER22/23EK поліморфізм гена глюкокортикоїдного рецептора у хворих на бронхіальну астму та у практично здорових осіб

Генотипи	Хворі на бронхіальну астму, n = 553				Практично здорові, n = 95			
	n		%		n		%	
GG	496		89,7		79		83,2	
AG	53		9,6		14		14,7	
AA	4		0,7		2		2,1	
$\chi^2 = 4,14$; $p^1 = 0,126$								
G алель	94,6				90,5			
A алель	5,4				9,5			
Генотипи	Контроль, n = 95				Хворі на бронхіальну астму, n = 553			
	Чоловіки, n = 45		Жінки, n = 50		Чоловіки, n = 193		Жінки, n = 360	
	n	%	n	%	n	%	n	%
1	2	3	4	5	6	7	8	9

Продовження таблиці 5.1								
1	2	3	4	5	6	7	8	9
GG	40	88,9	39	78,0	174	90,2	322	89,4
AG	5	11,1	9	18,0	17	8,8	36	10,0
AA	0	0	2	4,0	2	1,0	2	0,6
$\chi^2 = 2,9$; $p^2 = 0,24$					$\chi^2 = 0,59$; $p^2 = 0,74$			
G алель	94,6		87,0		94,6		94,4	
A алель	5,6		13,0		5,4		5,6	

Примітки: p^1 – достовірність відмінності у розподілі генотипів між групами хворих на БА та групою контролю; p^2 – достовірність відмінності у розподілі генотипів між групами хворих на БА залежно від статі.

Не встановлено статистично значимої відмінності у розподілі алелів та генотипів за ER22/23EK поліморфізмом гена ГР у хворих на БА та практично здорових осіб (p = 0,126). Аналіз розподілу алелів і генотипів за ER22/23EK поліморфізмом гена ГР з урахуванням статі осіб групи контролю та хворих на БА показав, що частота алелів та генотипів серед жінок і чоловіків дослідної групи (p = 0,24) та групи контролю (p = 0,74) не відрізнялася.

Зважаючи на те, що БА із раннім і пізнім дебютом мають свої анамнестичні, клінічні та лабораторні фенотипічні відмінності, ми проаналізували розподіл алелів і генотипів за ER22/23EK поліморфізмом гена ГР залежно від віку початку захворювання, щоб з'ясувати ймовірний його зв'язок із етіопатогенетичними особливостями даних фенотипів. Результати вивчення частоти алелів і генотипів за ER22/23EK поліморфізмом гена ГР з урахуванням віку дебюту наведено в табл. 5.1.2. Встановлено вірогідну відмінність у розподілі алелів і генотипів між хворими на БА із раннім та пізнім дебютом захворювання ($\chi^2 = 6,72$; $p = 0,035$). Як бачимо з нижченаведеної таблиці, частота носіїв G алеля за наявності ранньої БА була вищою порівняно із пізньою, а AG гетерозиготи частіше виявлялися при пізньому дебюті. У хворих на БА із ожирінням не виявлено відмінностей у

розподілі алелів і генотипів за ER22/23EK поліморфізмом гена ГР ($\chi^2 = 2,35$; p = 0,318) залежно від віку дебюту.

Таблиця 5.2

Частота алелів і генотипів за ER22/23EK поліморфізмом гена глюкокортикоїдного рецептора у хворих на бронхіальну астму залежно від віку дебюту

Хворі на бронхіальну астму, n = 553				
Генотипи	Пізній дебют, n = 282		Ранній дебют, n = 271	
	n	%	n	%
GG	244	86,5	252	93,0
AG	36	12,8	17	6,3
AA	2	0,7	2	0,7
$\chi^2 = 6,72$; p = 0,035				
G	92,9		96,1	
A	7,1		3,9	
Хворі на бронхіальну астму, асоційовану із ожирінням, n = 195				
Генотипи	Пізній дебют, n = 95		Ранній дебют, n = 100	
	n	%	n	%
GG	88	92,6	93	93,0
AG	7	7,4	5	5,0
AA	0	0	2	2,0
$\chi^2 = 2,35$; p = 0,318				
G	96,3		95,5	
A	3,7		4,5	

Примітки: p – достовірність відмінності у розподілі генотипів між групами хворих на БА залежно від віку дебюту.

Результати аналізу ризику розвитку БА з урахуванням віку дебюту та наявності ожиріння залежно від ER22/23EK поліморфізму гена ГР з використанням бінарної логістичної регресії в рамках чотирьох моделей успадкування наведені в табл. 5.3.

Таблиця 5.3

Ризик розвитку бронхіальної астми залежно від ER22/23EK поліморфізму гена глюкокортикоїдного рецептора

Хворі на бронхіальну астму без урахування маси тіла та віку дебюту, n = 553			
Модель	$P_{спост}$	$ВШ_{спост}$ (95 % ДІ)	ІКА
1	2	3	4
Домінантна	0,07	0,57 (0,31 – 1,07)	16,99
Рецесивна	0,22	0,34 (0,07 – 2,47)	18,8
Наддомінантна	0,13	0,61 (0,33 – 1,19)	18
Адитивна	0,05	0,58 (0,35 – 1,02)	16,55
Хворі на бронхіальну астму без урахування маси тіла			
Ранній дебют, n = 271			
Домінантна	0,01	0,37 (0,18 – 0,77)	15,82
Рецесивна	0,29	0,35 (0,04 – 2,91)	21,84
Наддомінантна	0,01	0,39 (0,18 – 0,83)	17,05
Адитивна	0,01	0,44 (0,23 – 0,81)	16,18
Пізній дебют, n = 282			
Домінантна	0,42	0,77 (0,41 – 1,49)	16,84
Рецесивна	0,27	0,33 (0,04 – 2,8)	16,34
Наддомінантна	0,62	0,85 (0,44 – 1,7)	17,24
Адитивна	0,3	0,74 (0,43 – 1,34)	16,46
Хворі на бронхіальна астму, асоційовану із ожирінням			
Ранній дебют, n = 100			
Домінантна	0,04	0,37 (0,14 – 0,92)	15,56
Рецесивна	0,96	0,95 (0,11 – 8,04)	20,18

Продовження таблиці 5.3			
1	2	3	4
Наддомінантна	0,03	0,3 (0,1 – 0,83)	14,76
Адитивна	0,09	0,52 (0,23 – 1,08)	17,11
Пізній дебют, n = 95			
Домінантна	0,05	0,39 (0,14 – 0,97)	14,51
Рецесивна	–	–	–
Наддомінантна	0,11	0,46 (0,17 – 1,16)	15,94
Адитивна	0,04	0,39 (0,15 – 0,9)	13,69

Розрахунок відносного ризику розвитку БА без урахування віку дебюту та маси тіла не показав статистично значущого зв'язку в рамках всіх моделей успадкування, а лише в адитивній моделі – тенденцію до зниження ризику розвитку БА на межі статистичної значущості ($p = 0,05$). Ми провели також статистичний аналіз з метою виявлення можливої асоціації даного генетичного маркеру із відносним ризиком розвитку БА, як із пізнім, так із раннім дебютом. Урахування віку дебюту БА дозволило встановити відсутність зв’язку ризику розвитку пізньої БА із ER22/23EK поліморфізмом гена ГР в усіх моделях успадкування. Доведено протективну роль даного поліморфного варіанта гена ГР в домінантній, адитивній та наддомінантній моделях успадкування щодо ризику виникнення ранньої БА (всі $p < 0,05$). Щодо асоціації ранньої БА із ожирінням, то виявлено протективну роль ER22/23EK поліморфізму гена ГР у домінантній ($p = 0,04$) та наддомінантній ($p = 0,03$) моделях успадкування, при пізній БА із ожирінням – в адитивній моделі ($p = 0,04$).

Результати дослідження розподілу генотипів за ER22/23EK поліморфізмом гена ГР між хворими на БА із нетяжким та тяжким перебігом представлені у табл. 5.4.

Таблиця 5.4

Розподіл генотипів за ER22/23EK поліморфізмом гена глюкокортикоїдного рецептора залежно від тяжкості перебігу бронхіальної астми

Генотипи	Перебіг бронхіальної астми, n = 553			
	Нетяжкий, n = 263		Тяжкий, n = 290	
	n	%	n	%
GG	243	92,4	253	87,2
AG	20	7,6	33	11,4
AA	0	0	4	1,4
$\chi^2 = 6,09$; p = 0,048				
Генотипи	Перебіг бронхіальної астми з ожирінням, n = 195			
	Нетяжкий, n = 52		Тяжкий, n = 143	
	n	%	n	%
GG	51	98,1	130	90,9
AG	1	1,9	11	7,7
AA	0	0	2	1,4
$\chi^2 = 3,001$; p = 0,223				

Примітки: p – достовірність відмінності у розподілі генотипів між групами хворих на БА залежно від тяжкості перебігу.

Проведений аналіз розподілу генотипів за досліджуваним поліморфізмом залежно від тяжкості перебігу БА показав наявність вірогідної відмінності ($\chi^2 = 6,09$; p = 0,048). Установлено, що серед хворих із тяжким перебігом захворювання частіше виявлено AG та AA генотипи за ER22/23EK поліморфізмом гена ГР порівняно із хворими із нетяжким перебігом. У хворих на БА, асоційовану із ожирінням, не виявлено відмінностей у розподілі генотипів ($\chi^2 = 3,001$; p = 0,223).

Отримані результати стали підставою для подальшого статистичного аналізу ймовірної асоціації даного поліморфного варіанту гена ГР із тяжкістю перебігу БА із різним віком дебюту та наявністю ожиріння. Результати

проведеного аналізу частоти генотипів за ER22/23EK поліморфізмом гена ГР залежно від тяжкості перебігу та віку дебюту БА наведено у табл. 5.5.

Таблиця 5.5

Частота ER22/23EK поліморфізму гена глюкокортикоїдного рецептора у хворих на бронхіальну астму залежно тяжкості перебігу та віку дебюту

Хворі на бронхіальну астму, n = 553				
Ранній дебют, n = 271				
Генотипи	Нетяжкий перебіг, n = 91		Тяжкий перебіг, n = 180	
	n	%	n	%
1	2	3	4	5
GG	89	97,8	163	90,6
AG	2	2,2	15	8,3
1	2	3	4	5
AA	0	0	2	1,1
$\chi^2 = 4,98$; p = 0,083				
Алелі	%		%	
G	98,6		95,2	
A	1,4		4,8	
Пізній дебют, n = 282				
Генотипи	Нетяжкий перебіг, n = 172		Тяжкий перебіг, n = 110	
	n	%	n	%
GG	154	89,5	90	81,8
AG	18	10,5	18	16,4
AA	0	0	2	1,8
$\chi^2 = 6,08$; p = 0,05				
Алелі	%		%	
G	95,3		87,9	
A	4,7		12,1	

Продовження таблиці 5.5				
Хворі на бронхіальну астму, асоційовану із ожирінням, n = 195				
Ранній дебют, n = 100				
Генотипи	Нетяжкий перебіг, n = 20		Тяжкий перебіг, n = 80	
	n	%	n	%
GG	19	95,0	74	92,5
AG	1	5,0	4	5,0
AA	0	0	2	2,5
$\chi^2 = 0,51$; p = 0,78				
Алелі	%		%	
G	97,5		95,0	
A	2,5		5,0	
Пізній дебют, n = 95				
Генотипи	Нетяжкий перебіг, n = 32		Тяжкий перебіг, n = 63	
	n	%	n	%
GG	32	100	56	88,9
1	2	3	4	5
AG	0	0	7	11,1
AA	0	0	0	0
$\chi^2 = 3,84$; p = 0,05				
Алелі	%		%	
G	100		94,4	
A	0		5,6	

Примітки: p – достовірність відмінності у розподілі генотипів між групами хворих на БА залежно від тяжкості перебігу.

Не встановлено вірогідної відмінності у розподілі алелів і генотипів за досліджуваним поліморфізмом залежно від тяжкості перебігу у хворих на ранню БА без урахування маси тіла ($\chi^2 = 4,98$; p = 0,083). Проте встановлено тенденцію до вищої частоти носіїв гомозигот за основним алелем за нетяжкого перебігу БА та до вищої частоти гетерозигот AG та наявність гомозигот за мінорним алелем A при тяжкій БА. При цьому, частота гетерозигот за

наявності тяжкого перебігу була у 1,5 рази вищою порівняно із нетяжкою БА. Частота алеля А за тяжкого перебігу була у 3,4 рази вищою порівняно з нетяжким перебігом. Не виявлено відмінностей у розподілі генотипів у хворих на ранню БА із ожирінням ($\chi^2 = 0,51$; $p = 0,78$), а у хворих на пізню БА без урахування маси тіла та за наявності ожиріння відмінності на межі статистичної значимості ($\chi^2 = 6,08$; $p = 0,05$; $\chi^2 = 3,84$; $p = 0,05$).

Проведений аналіз частоти алелів та генотипів за ER22/23EK поліморфізмом гена ГР у хворих на БА із пізнім дебютом залежно від тяжкості перебігу показав, що за наявності нетяжкого перебігу GG генотип та алель G зустрічається частіше порівняно із хворими із тяжким перебігом, а гетерозиготи AG, гомозиготи за мінорним алелем AA та алель A – частіше у хворих із тяжким перебігом захворювання ($p = 0,005$).

Для дослідження зв'язку ER22/23EK поліморфізму гена ГР із тяжкістю перебігу БА проведено визначення відносного ризику розвитку тяжкого перебігу БА з урахуванням різних моделей успадкування. Результати проведеного аналізу представлено у табл. 5.6.

Таблиця 5.6

Ризик розвитку тяжкого перебігу бронхіальної астми залежно від ER22/23EK поліморфізму гена глюкокортикоїдного рецептора

Хворі на бронхіальну астму без урахування маси тіла та віку дебюту, n = 553			
Модель	$Р_{спост}$	$ВШ_{спост}$ (95 % ДІ)	ІКА
1	2	3	4
Домінантна	0,32	0,72 (0,39 – 1,4)	16,33
Рецесивна	0,62	0,65 (0,12 – 4,75)	17,07
Наддомінантна	0,39	0,74 (0,39 – 1,5)	16,57
Адитивна	0,31	0,76 (0,44 – 1,33)	16,31

Продовження таблиці 5.6			
Хворі на бронхіальну астму без урахування маси тіла			
Ранній дебют, n = 271			
1	2	3	4
Домінантна	0,04	0,46 (0,22 – 0,97)	15,65
Рецесивна	0,46	0,47 (0,06 – 4,0)	19,26
Наддомінантна	0,06	0,47 (0,22 – 1,04)	16,3
Адитивна	0,05	0,53 (0,28 – 1,0)	15,95
Пізній дебют, n = 282			
Домінантна	0,38	1,39 (0,67 – 2,92)	15,4
Рецесивна	0,97	1,04 (0,12 – 8,86)	16,18
Наддомінантна	0,36	1,43 (0,66 – 3,12)	15,35
Адитивна	0,44	1,28 (0,68 – 2,44)	15,58
Хворі на бронхіальна астму, асоційовану із ожирінням			
Ранній дебют, n = 100			
Домінантна	0,08	0,49 (0,22 – 1,08)	15,42
Рецесивна	0,68	0,66 (008 – 5,57)	18,39
Наддомінантна	0,09	0,48 (0,2 – 1,11)	15,61
Адитивна	0,11	0,58 (0,29 – 1,12)	15,95
Пізній дебют, n = 95			
Домінантна	0,07	0,4 (0,14 – 1,03)	15,63
Рецесивна	0,86	1,19 (0,14 – 10,12)	19,19
Наддомінантна	0,04	0,3 (0,08 – 0,89)	14,47
Адитивна	0,16	0,57 (0,24 – 1,21)	17,12

Не виявлено зв'язку між ER22/23EK поліморфізмом гена ГР і ризиком розвитку тяжкого перебігу БА. Розрахунок відносного ризику у рамка всіх моделей успадкування показав відсутність статистично значимого зв’язку між досліджуваним поліморфізмом та ризиком розвитку тяжкого перебігу пізньої БА без урахування ІМТ та ранньої БА із ожирінням. Встановлено протективну роль даного поліморфізму у рамках домінантної моделі (p = 0,04) щодо ризику

розвитку ранньої БА та у наддомінантній моделі – щодо ризику пізньої БА із ожирінням (p = 0,04). Зважаючи на те, що ER22/23EK поліморфізм гена ГР потенційно пов'язаний не лише із БА, а й із масою тіла та її структурою [494,495,496,497], ми дослідили розподіл алелів та генотипів у хворих на БА залежно від ІМТ (табл. 5.7), а також – зв'язок із ризиком розвитку ожиріння (5.8).

Таблиця 5.7.

ER22/23EK поліморфізм гена глюкокортикоїдного рецептора у хворих на бронхіальну астму залежно від індексу маси тіла

Генотипи	Хворі на бронхіальну астму, n = 553					
	Нормальна маса тіла, n = 152		Зайва маса тіла, n = 206		Ожиріння, n = 195	
	n	%	n	%	n	%
1	2	3	4	5	6	7
GG	117	77,0	198	96,1	181	92,8
AG	33	21,7	8	3,9	12	6,2
AA	2	1,3	0	0	2	1,0
$\chi^2 = 39,08$; p = 0,001						
Алелі	%		%		%	
G	87,8		98,0		95,9	
A	12,2		2,0		4,1	
Генотипи	Ранній дебют, n = 271					
	Нормальна маса тіла, n = 84		Зайва маса тіла, n = 87		Ожиріння, n = 100	
	n	%	n	%	n	%
GG	76	90,5	83	95,4	93	93,0
AG	8	9,5	4	4,6	5	5,0
AA	0	0	0	0	2	2,0
$\chi^2 = 5,59$; p = 0,232						

Продовження таблиці 5.7						
1	2		3		4	
Алелі	%		%		%	
G	95,2		97,7		95,5	
A	4,8		2,3		4,5	
Генотипи	Пізній дебют, n = 282					
	Нормальна маса тіла, n = 68		Зайва маса тіла, n = 119		Ожиріння, n = 95	
	n	%	n	%	n	%
GG	41	60,3	115	96,6	88	92,6
AG	25	36,8	4	3,4	7	7,4
AA	2	2,9	0	0	0	0
$\chi^2 = 54,6$; p = 0,001						
Алелі	%		%		%	
G	78,7		98,3		96,3	
A	21,3		1,7		3,7	

Примітки: p – достовірність відмінності у розподілі генотипів між групами хворих на БА залежно від ІМТ.

Встановлено, що за наявності ЗМТ та ожиріння у хворих на БА вища частота GG генотипу порівняно із хворими із НМТ. Гетерозиготи зустрічались частіше у хворих із НМТ порівняно із хворими із ЗМТ та ожирінням (p = 0,001). Співвідношення алелів G і A за наявності НМТ було 87,8 % і 12,2 %, ЗМТ – 98,0 % і 2,0 %, ожиріння – 95,9 % і 4,1 %, що демонструє вищу частоту алеля G у хворих із НМТ порівняно із хворими із ЗМТ та ожирінням.

Результати проведеного дослідження розподілу алелів та генотипів за ER22/23EK поліморфізмом гена ГР у хворих на БА із різним дебютом залежно від ІМТ демонструють відсутність статистично значимої відмінності у розподілі генотипів залежно від ІМТ у хворих на БА із раннім дебютом (p =

0,232) та її наявність у пацієнтів із пізнім дебютом (p = 0,001). Частота GG генотипу була в 1,5 рази вищою у хворих, які мали ЗМТ та ожиріння порівняно із хворими з НМТ, а алель А та АА генотип зустрічались частіше за НМТ.

Встановлено відсутність статистично значимої відмінності у розподілі генотипів залежно від ІМТ у хворих на БА із раннім дебютом (p = 0,232), проте у пацієнтів із пізнім дебютом встановлена статистично значима відмінність (p = 0,001). Частота GG генотипу була в 1,5 рази вищою у хворих, які мали ЗМТ та ожиріння, порівняно із хворими з НМТ.

Розрахунок відносного ризику розвитку ожиріння показав статистично значущий зв'язок в рамках домінантної (p = 0,01), наддомінантної (p = 0,02) та адитивної (p = 0,02) моделей (табл. 5.1.8). Таким чином, виявлено протективну роль ER22/23EK поліморфізму гена ГР щодо виникнення ожиріння у домінантній, наддомінантній та адитивній моделях (всі p менше 0,05).

Таблиця 5.1.8

Ризик розвитку ожиріння залежно від ER22/23EK поліморфізму гена глюкокортикоїдного рецептора

Хворі на бронхіальну астму, n = 553			
Модель	$Р_{спост}$	$ВШ_{спост}$ (95 % ДІ)	ІКА
Домінантна	0,01	0,38 (0,18 – 0,82)	15,55
Рецесивна	0,47	0,48 (0,06 – 4,07)	21,08
Наддомінантна	0,02	0,38 (0,17 – 0,86)	16,19
Адитивна	0,02	0,47 (0,24 – 0,89)	16,31

Аналіз частоти алелів і генотипів за ER22/23EK поліморфізмом гена ГР у хворих на БА із різним віком дебюту залежно від ІМТ наведено в табл. 5.9.

Таблиця 5.9

ER22/23EK поліморфізм гена глюкокортикоїдного рецептора у хворих на бронхіальну астму залежно від індексу маси тіла

Ранній дебют						
Нетяжкий перебіг						
Генотипи	НМТ, n = 41		ЗМТ, n = 30		Ожиріння, n = 20	
	n	%	n	%	n	%
1	2	3	4	5	6	7
GG	41	100	29	96,7	19	95
AG	0	0	1	3,3	1	5
AA	0	0	0	0	0	0
$\chi^2 = 1,83$; p = 0,4						
Тяжкий перебіг						
Генотипи	НМТ, n = 43		ЗМТ, n = 57		Ожирінням, n = 80	
	n	%	n	%	n	%
GG	35	81,4	54	94,7	74	92,5
AG	8	18,6	3	5,3	4	5,0
AA	0	0	0	0	2	2,5
$\chi^2 = 10,66$; p = 0,031						
Пізній дебют						
Нетяжкий перебіг						
Генотипи	НМТ, n = 55		ЗМТ, n = 85		Ожиріння, n = 32	
	n	%	n	%	n	%
GG	38	69,1	84	98,8	32	100
AG	17	30,8	1	1,2	0	0

Продовження таблиці 5.9						
1	2	3	4	5	6	7
AA	0	0	0	0	0	0
$\chi^2 = 36,1$; p = 0,001						
Тяжкий перебіг						
Генотипи	НМТ, n = 13		ЗМТ, n = 34		Ожиріння, n = 63	
	n	%	n	%	n	%
GG	3	23,1	31	91,2	56	88,9
AG	8	61,5	3	8,8	7	11,1
AA	2	15,4	0	0	0	0
$\chi^2 = 39,6$; p = 0,001						

Примітки: p – достовірність відмінності у розподілі генотипів між групами хворих на БА залежно від ІМТ.

Під час аналізу частоти генотипів за ER22/23EK поліморфізмом гена ГР у хворих на нетяжку БА із раннім дебютом залежно від ІМТ виявлено відсутність статистично значимих відмінностей (p = 0,203). У хворих на БА із тяжким перебігом встановлено статично значимі відмінності (p = 0,031). GG гомозиготи зустрічались частіше у хворих на БА із ЗМТ та ожирінням порівняно із хворими на БА із НМТ. Поряд із цим, лише у хворих на БА із ожирінням виявлено 2,2 % носіїв гомозигот за мінорним алелем.

Результати проведеного аналізу розподілу генотипів за ER22/23EK поліморфізмом гена ГР у хворих на БА із пізнім дебютом залежно від ІМТ та тяжкості перебігу показують, що за наявності ЗМТ та ожиріння у хворих на нетяжку БА частота гомозигот за основним алелем була вищою порівняно із такою за наявності НМТ, а у пацієнтів із НМТ частіше виявлявся AG генотип (p = 0,001). Алель G виявлявться частіше за наявності ЗМТ та ожиріння порівняно із НМТ. У пацієнтів із тяжкою БА із пізнім дебютом та ЗМТ і ожирінням був частіше GG генотип порівняно із хворими із НМТ (p = 0,001). За наявності НМТ переважали гетерозиготи AG та 16,7 % хворих були носіями

АА гомозигот за основним алелем. Поряд із цим, нами встановлено відмінності у розподілі генотипів за ER22/23EK поліморфізмом гена ГР залежно від рівня контролю захворювання (p = 0,025) (табл. 5.10).

Таблиця 5.10

Розподіл генотипів за ER22/23EK поліморфізмом гена глюкокортикоїдного рецептора залежно від рівня контролю

Генотипи	Контроль бронхіальної астми					
	Повний, n = 189		Частковий, n = 162		Відсутній, n = 202	
	n	%	n	%	n	%
GG	174	92,1	151	93,2	171	84,7
AG	15	7,9	9	5,6	29	14,3
AA	0	0	2	1,2	2	1,0
$\chi^2 = 11,14$; p = 0,025						

Примітки: p – достовірність відмінності у розподілі генотипів між групами хворих на БА залежно від рівня контролю.

За наявності повного контролю БА GG генотип виявлено частіше порівняно із хворими на БА відсутнім контролем. Носії мінорного алеля (AG та АА генотипів) частіше виявлялися у хворих із неконтрольованим перебігом захворювання. Гетерозиготи були в 1,8 рази частіше у хворих із відсутнім контролем захворювання порівняно із хворими із повним контролем, а носії гомозигот за мінорним алелем виявлялися лише за відсутності контролю та за частково контрольованого перебігу.

Результати аналізу контролю БА залежно від ER22/23EK поліморфізму гена ГР у хворих на БА представлено у табл. 5.11.

Таблиця 5.11

Контроль бронхіальної астми залежно від ER22/23EK поліморфізму гена глюкокортикоїдного рецептора

Симптоми	Генотипи			F	p
	G/G, n = 496	G/A, n = 53	A/A, n = 4		
1	2	3	4	5	6
Нічні	1,6 ± 0,06	2,11 ± 0,19	2,0 ± 0,71	3,81	0,023
Ранкові	1,67 ± 0,06	2,4 ± 0,21	2,75 ± 0,85	7,63	0,001
Обмеження активності	1,39 ± 0,06	1,84 ± 0,21	2,25 ± 1,03	3,74	0,024
Задишка	1,48 ± 0,06	2,13 ± 0,23	3,0 ± 0,41	8,25	0,001
Утруднене дихання	1,46 ± 0,06	2,13 ± 0,22	2,75 ± 1,03	8,04	0,001
Загальна оцінка	1,53 ± 0,05	2,13 ±0,19	2,55 ± 0,73	8,52	0,001
Ранній дебют					
	G/G, n = 252	G/A, n = 17	A/A, n = 2	F	p
Нічні	1,81 ± 0,08	2,88 ± 0,36	3,0 ± 1,00	6,12	0,003
Ранкові	1,98 ± 0,09	3,00 ± 0,31	4,0 ± 1,0	5,87	0,003
Обмеження активності	1,63 ± 0,08	2,4 ± 0,29	4,0 ± 1,0	6,24	0,002
Задишка	1,69 ± 0,08	2,82 ± 0,31	3,5 ± 0,5	8,26	0,001
Утруднене дихання	1,65 ± 0,08	2,88 ± 0,24	4,50 ± 0,5	11,79	0,001
Загальна оцінка	1,76 ± 0,06	2,8 ± 0,25	3,8 ± 0,2	10,78	0,001
Пізній дебют					
	G/G, n = 244	G/A, n = 36	A/A, n = 2	F	p
Нічні	1,39 ± 0,08	1,75 ± 0,22	1,0 ± 0,01	1,4	0,247
Ранкові	1,35 ± 0,07	2,11 ± 0,26	1,5 ± 0,5	5,8	0,003
Обмеження активності	1,15 ± 0,07	1,58 ± 0,26	0,5 ± 0,5	2,24	0,11
Задишка	1,27 ± 0,07	1,81 ± 0,28	2,5 ± 0,5	2,59	0,07

Продовження таблиці 5.11					
1	2	3	4	5	6
Утруднене дихання	1,27 ± 0,07	1,78 ± 0,08	1,0 ± 0,5	3,38	0,04
Загальна оцінка	1,29 ± 0,06	1,8 ± 0,23	1,3 ± 0,03	3,7	0,026

Примітки: Примітки: p – достовірність відмінності між показниками контролю залежно від генотипу.

Встановлено, що частота нічних та ранкових симптомів, виразність обмежень повсякденної активності, задишки та утруднень з боку дихання були вищими у хворих носіїв мінорного алеля A (GA + AA) порівняно із гомозиготами за основним алелем. Аналіз контролю з урахуванням віку дебюту показав, що у хворих на ранню БА носіїв GA + AA генотипів за ER22/23EK поліморфізмом гена ГР також була вірогідно вищою частота нічних та ранкових симптомів, більш виражені обмеження повсякденної активності, задишка та утруднення з боку дихання у хворих порівняно із GG гомозиготами. Сумарна оцінка також показала, що контроль симптомів залежав від генотипу за досліджуваним поліморфізмом і був нижчим у хворих носіїв мінорного алеля A (GA + AA) порівняно із носіями GG генотипу (p = 0,001). За наявності пізнього дебюту БА виявлено відсутність відмінностей у частоті нічних симптомів, виразності задишки та обмежень повсякденної активності. Частота ранкових симптомів була вищою, утруднення дихання більш вираженими у носіїв GA генотипу порівняно із GG та AA генотипами (p = 0,003). Загальна оцінка також продемонструвала нижчий рівень контролю у гетерозигот порівняно із гомозиготами за основним та мінорним алелями (p = 0,026). Отже, нижчий рівень контролю був у носіїв гетерозигот порівняно із гомозиготами за основним і мінорним алелем при пізній БА. Співставлення показників контролю БА у пацієнтів носіїв GA генотипу із ранньою та пізньою БА показало, що частота нічних та ранкових симптомів, вираженість обмежень активності, задишки та утруднене дихання були вищими за раннього дебюту астми порівняно із пізнім. Загальна оцінка також показала у

2,9 рази нижчий контроль у хворих на ранню БА порівняно із пізньою. Таким чином, контроль БА нижчий у носіїв мінорного алеля (GA + AA) порівняно із носіями GG генотипу, у хворих із раннім та пізнім дебютом, але у хворих на ранню БА показники контролю вірогідно нижчі порівняно із пізньою БА.

Результати дослідження контролю БА, асоційованої з ожирінням, залежно від досліджуваного поліморфного варіанту наведено в табл. 5.12.

Таблиця 5.12

Контроль бронхіальної астми із ожирінням залежно від ER22/23EK поліморфізму гена глюкокортикоїдного рецептора

Ранній дебют, n = 100					
Симптоми	G/G, n = 93	G/A, n = 5	A/A, n = 2	F	p
1	2	3	4	5	6
Нічні	1,92 ± 0,14	2,6 ± 0,81	3,0 ± 0,9	1,13	0,33
Ранкові	2,48 ± 0,16	3,2 ± 0,58	4,0 ± 0,9	1,48	0,23
Обмеження активності	1,98 ± 0,13	2,4 ± 0,51	4,0 ± 0,001	2,79	0,067
Задишка	1,96 ± 0,13	3,0 ± 0,71	3,5 ± 0,5	3,11	0,049
Утруднене дихання	1,99 ± 0,14	2,8 ± 0,49	4,5 ± 0,5	4,1	0,02
Загальна оцінка	2,07 ± 0,11	2,8 ± 0,47	3,8 ± 0,2	3,49	0,034
Пізній дебют, n = 95					
Симптоми	G/G, n = 88	G/A, n = 7	A/A, n = 0	F	p
Нічні	2,02 ± 0,15	2,86 ± 0,55	-	2,43	0,12
Ранкові	1,91 ± 0,13	3,29 ± 0,47	-	8,12	0,005
Обмеження активності	1,80 ± 0,12	3,14 ± 0,59	-	8,22	0,005
Задишка	1,94 ± 0,12	2,86 ± 0,51	-	4,28	0,04
Утруднене дихання	1,92 ± 0,11	2,57 ± 0,57	-	2,41	0,124
Загальна оцінка	1,92 ± 0,10	2,57 ± 0,57	-	6,95	0,01

Примітки: p – достовірність відмінності між показниками контролю залежно від генотипу.

Встановлено, що у хворих на пізню БА із ожирінням частота нічних симптомів вірогідно не відрізнялась залежно від генотипу за ER22/23EK поліморфізмом гена ГР (p = 0,12). Вираженість ранкових симптомів, обмеження активності, задишки, утрудненого дихання була більшою у носіїв гетерозигот порівняно із носіями гомозигот за основним алелем (всі p менше 0,05). У хворих на ранню БА із ожирінням залежно від генотипу за досліджуваним поліморфізмом вірогідно відрізнялась вираженість задишки, утруднень з боку дихання та загальна оцінка симптомів. Дані показники були вищими у носіїв AA генотипу порівняно із такими у носіїв GG і GA генотипів.

Висновки. Доведено відсутність відмінностей у розподілі алелів та генотипів за ER22/23EK поліморфізмом гена ГР у хворих на БА без урахування маси тіла та віку дебюту та практично здорових осіб ($\chi^2 = 4,14$; p = 0,126), зв'язку із ризиком розвитку БА та тяжкого її перебігу; у хворих на БА із ожирінням залежно від віку дебюту ($\chi^2 = 2,35$; p = 0,318). ER22/23EK поліморфізм гена ГР мав протективну роль щодо ризику розвитку ожиріння (ВШ 0,38 (95 % ДІ (0,18–0,82, p = 0,01) у домінантній моделі, ранньої БА із ожирінням у наддомінантній моделі (ВШ 0,3 (95 % ДІ (0,1–0,83); p = 0,03), пізньої БА із ожирінням – в адитивній моделі (ВШ 0,39 (95 % ДІ (0,15–0,9); p = 0,04). Рівень контролю був вищим у хворих на БА без урахування маси тіла та у хворих на БА із ожирінням із раннім та пізнім дебютом захворювання носіїв гомозигот за основним алелем порівняно із носіями мінорного алеля A (GA + AA).

5.2. Аналіз TthIII*I* поліморфного варіанта гена рецептора глюкокортикоїдів

Отриманий розподіл алелів та генотипів за TthIII*I* поліморфізмом гена ГР відповідав теоретично очікуваній рівновазі Харді - Вайнберга ($p > 0,05$). Встановлено вірогідну відмінність у розподілі генотипів за TthIII*I* поліморфізмом гена ГР у хворих на БА та у практично здорових осіб ($p = 0,043$) (табл. 5.13). Слід зазначити, що носії гомозигот за основним алелем СС спостерігались з однаковою частотою у хворих на БА та у практично здорових осіб. Частота носіїв гетерозигот СТ була вищою у контролі, а носіїв гомозигот за мінорним алелем – серед хворих на БА. Алель Т частіше виявлявся у хворих на БА порівняно із практично здоровими особами.

Таблиця 5.13

Tth111*I* поліморфізм гена глюкокортикоїдного рецептора у хворих на бронхіальну астму та у практично здорових осіб

Генотипи	Хворі на бронхіальну астму, n = 553		Практично здорові особи, n = 95	
	n	%	n	%
CC	228	41,2	39	41,1
CT	240	43,4	50	52,6
TT	85	15,4	6	6,3
$\chi^2 = 6,278$; $p^1 = 0,043$				
Алель С	62,9		67,4	
Алель Т	37,1		32,6	

Генотипи	Контроль, n = 95				Хворі на бронхіальну астму, n = 553			
	Чоловіки, n = 45		Жінки, n = 50		Чоловіки, n = 193		Жінки, n = 360	
	n	%	n	%	n	%	n	%

Продовження таблиці 5.13								
1	2	3	4	5	6	7	8	9
CC	17	37,8	22	44,0	79	40,9	149	41,4
CT	27	60,0	23	46,0	87	45,1	153	42,5
TT	1	2,2	5	10,0	27	14,0	58	16,1
$\chi^2 = 3,37$; $p^2 = 0,185$					$\chi^2 = 0,57$; $p^2 = 0,75$			
Алель C	67,8		67,0		63,5		62,6	
Алель T	32,2		33,0		36,5		37,4	

Примітки: p^1 – достовірність відмінності у розподілі генотипів між групами хворих на БА та групою контролю; p^2 – достовірність відмінності у розподілі генотипів між групами хворих на БА залежно від статі.

Аналіз розподілу алелів і генотипів за TthIII*I* поліморфізмом гена ГР залежно від статі не виявив жодних гендерних відмінностей у групі контролю (p = 0,185) та у хворих на БА (p = 0,75).

У табл. 5.14 наведено частоту алелів та генотипів за Tth111I поліморфізмом гена ГР залежно від віку дебюту БА.

Таблиця 5.14

Частота алелів та генотипів за Tth111I поліморфізмом гена глюкокортикоїдного рецептора у хворих на бронхіальну астму залежно від часу дебюту

Хворі на бронхіальну астму, n = 553				
Генотипи	Пізній дебют, n = 282		Ранній дебют, n = 271	
1	2	3	4	5
	n	%	n	%
CC	103	36,5	125	46,1
CT	141	50,0	99	36,5
TT	38	13,5	47	17,3
$\chi^2 = 10,2$; p = 0,006				

Продовження таблиці 5.14				
Алелі	%		%	
C	61,5		64,4	
T	38,5		35,6	
Хворі на бронхіальну астму, асоційовану із ожирінням, n = 195				
Генотипи	Пізній дебют, n = 95		Ранній дебют, n = 100	
1	2	3	4	5
	n	%	n	%
CC	52	54,7	42	42,0
CT	23	24,2	51	51,0
TT	20	21,1	7	7,0
$\chi^2 = 17,8$; p = 0,001				
Алелі	%		%	
C	66,8		67,5	
T	33,2		32,5	

Примітки: p – достовірність відмінності у розподілі генотипів між групами хворих на БА залежно від віку дебюту.

Результати дослідження у хворих на БА без урахування маси тіла показують вірогідну відмінність у розподілі алелів і генотипів із різним віком дебюту (χ^2 = 10,2; p = 0,006). При цьому, встановлено вищу частоту носіїв гомозигот за мінорним алелем у хворих на БА із раннім дебютом порівняно із такою при пізньому дебюті (p = 0,006). У хворих на БА із ожирінням також встановлено відмінність у розподілі алелів і генотипів за TthIII*I* поліморфізмом гена ГР (χ^2 = 17,8; p = 0,001). Частота гомозигот за мінорним алелем була втричі вищою у хворих на БА, асоційовану із ожирінням, із пізнім дебютом порівняно із раннім.

Результати аналізу зв’язку ризику розвитку БА залежно від TthIII*I* поліморфізму гена ГР за допомогою бінарної логістичної регресії в рамках чотирьох моделей успадкування наведені в табл. 5.15. Проаналізувавши всі моделі успадкування, ми обрали найкращу модель із найнижчим

інформаційним критерієм Айкайке – рецесивну модель (ІКА = 19,22; p = 0,02). Ризик виникнення БА у носіїв гомозигот за рецесивним алелем був у 2,69 рази вищий, ніж у гомозигот за основним алелем (p = 0,01). Результати статистичного аналізу ризику розвитку БА із різним віком дебюту залежно від Tth111*I* поліморфізму гена ГР показали зростання ризику виникнення БА із раннім дебютом в 3,11 рази також в рецесивній моделі успадкування порівняно із гомозиготами за основним алелем. Зв'язку між ризиком розвитку пізньої БА без урахування маси тіла та Tth111I поліморфізмом гена ГР не виявлено в жодній моделі успадкування. Аналіз зв'язку ризику виникнення ранньої та пізньої БА, асоційованої із ожирінням, залежно від Tth111I поліморфізму гена ГР показав його відсутність при ранньому дебюті та зростання в 3,96 рази в рецесивній моделі щодо пізньої БА із ожирінням.

Таблиця 5.15

Ризик розвитку бронхіальної астми залежно від Tth111I поліморфізму гена глюкокортикоїдного рецептора

Хворі на бронхіальну астму без урахування маси тіла та віку дебюту, n = 553			
1	2	3	4
Модель	$P_{спост}$	$ВШ_{спост}$ (95 % ДІ)	ІКА
Домінантна	0,97	0,99 (0,63 – 1,54)	25,74
Рецесивна	0,02	2,69 (1,24 – 7,09)	19,22
Наддомінантна	0,1	0,69 (0,44 – 1,07)	22,96
Адитивна	0,25	1,21 (0,88 – 1,68)	24,39
Хворі на бронхіальну астму без урахування маси тіла			
Ранній дебют, n = 271			
Домінантна	0,39	0,81 (0,5 – 1,3)	29,03
Рецесивна	0,01	3,11 (1,38 – 8,35)	21,79
Наддомінантна	0,01	0,52 (0,32 – 0,83)	22,3
Адитивна	0,48	1,13 (0,81 – 1,58)	29,26

Продовження таблиці 5.15			
1	2	3	4
Пізній дебют, n = 282			
Домінантна	0,43	1,21 (0,75 – 1,94)	21,56
Рецесивна	0,07	2,31 (1,01 – 6,25)	18,22
Наддомінантна	0,66	0,9 (0,56 – 1,43)	21,98
Адитивна	0,13	1,32 (0,92 – 1,92)	19,87
Хворі на бронхіальна астму, асоційовану із ожирінням			
Ранній дебют, n = 100			
Домінантна	0,89	0,96 (0,54 – 1,7)	17,02
Рецесивна	0,85	1,12 (0,36 – 3,59)	17,0
Наддомінантна	0,82	0,94 (0,53 – 1,64)	16,99
Адитивна	0,98	0,99 (0,62 – 1,59)	17,04
Пізній дебют, n = 95			
Домінантна	0,06	0,58 (0,32 – 1,02)	33,42
Рецесивна	0,01	3,96 (1,59 – 11,28)	27,84
Наддомінантна	0,001	0,29 (0,15 – 0,53)	20,48
Адитивна	0,92	1,02 (0,68 – 1,53)	36,98

Примітки: ДІ – довірчий інтервал; ІКА – інформаційний критерій Акайке; $Р_{спост}$ – спостережуване значення Р (без поправки на коваріати); $ВШ_{спост}$ – спостережуване відношення шансів.

Поряд із цим, ми встановили вірогідну відмінність у розподілі генотипів за TthIII*I* поліморфізмом гена ГР залежно від тяжкості перебігу БА (p = 0,003). Як бачимо у табл. 5.16, за наявності тяжкого перебігу частота гомозигот за мінорним алелем була в 1,6 та 2 рази вищою порівняно із легким та середньої тяжкості перебігом. Після об’єднання хворих на БА із легким і середньої тяжкості перебігом у групу із нетяжким виявлено також вірогідну відмінність у розподілі генотипів за TthIII*I* поліморфізмом гена ГР. Число носіїв гомозигот за мінорним алелем було в 1,9 рази вищим за тяжкого перебігу порівняно із нетяжким.

Таблиця 5.16

Розподіл генотипів за Tth111I поліморфізмом гена глюкокортикоїдного рецептора залежно від тяжкості перебігу бронхіальної астми

Генотипи	Перебіг бронхіальної астми, n = 553					
	Легкий, n = 88		Помірний, n = 175		Тяжкий, n = 290	
	n	%	n	%	n	%
CC	34	38,6	66	37,7	128	44,1
CT	43	48,9	92	52,6	105	36,2
TT	11	12,5	17	9,7	57	19,7
$\chi^2 = 16,29$; p = 0,003						
Генотипи	Перебіг бронхіальної астми без урахування маси тіла					
	Нетяжкий, n = 263				Тяжкий, n = 290	
	n	%			n	%
CC	100	38,0			128	44,1
CT	135	51,3			105	36,2
TT	28	10,6			57	19,7
$\chi^2 = 15,8$; p = 0,001						
Генотипи	Перебіг бронхіальної астми, асоційованої із ожирінням					
	Легкий, n = 13		Помірний, n = 39		Тяжкий, n = 143	
	n	%	n	%	n	%
CC	7	53,8	24	61,5	69	48,3
CT	6	46,2	12	30,8	56	39,2
TT	0	0	3	7,7	18	12,6
$\chi^2 = 4,07$; p = 0,397						
Генотипи	Перебіг бронхіальної астми, асоційованої із ожирінням					
	Нетяжкий, n = 52				Тяжкий, n = 143	
	n	%			n	%
CC	31	59,6			69	48,2
CT	18	34,6			56	39,2
TT	3	5,8			18	12,6
$\chi^2 = 2,81$; p = 0,245						

Примітки: p – достовірність відмінності у розподілі генотипів між групами хворих на БА залежно від тяжкості перебігу.

У хворих на БА із ожирінням встановлена відсутність відмінності у розподілі генотипів за досліджуваним поліморфізмом залежно від тяжкості перебігу.

Аналіз розподілу генотипів за Tth111I поліморфізмом гена ГР залежно від тяжкості перебігу та віку дебюту представлено у табл. 5.17.

Таблиця 5.17

Частота алелів та генотипів за Tth111I поліморфізмом гена глюкокортикоїдного рецептора у хворих на бронхіальну астму залежно від тяжкості перебігу та віку дебюту

Хворі на бронхіальну астму, n = 553				
Ранній дебют, n = 271				
Генотипи	Нетяжкий перебіг, n = 91		Тяжкий перебіг, n = 180	
	n	%	n	%
1	2	3	4	5
CC	51	56,0	74	41,3
CT	30	31,9	70	38,5
TT	11	12,1	36	21,2
$\chi^2 = 5,92$; p = 0,05				
Пізній дебют, n = 282				
Генотипи	Нетяжкий перебіг, n = 172		Тяжкий перебіг, n = 110	
	n	%	n	%
CC	53	30,8	56	50,9
CT	106	61,6	35	31,8
TT	13	7,6	19	17,3
$\chi^2 = 24,51$; p = 0,001				
Хворі на бронхіальну астму, асоційовану із ожирінням, n = 195				
Ранній дебют, n = 100				
Генотипи	Нетяжкий перебіг, n = 20		Тяжкий перебіг, n = 80	
	n	%	n	%
CC	8	40,0	34	42,5

Продовження таблиці 5.17				
1	2	3	4	5
СТ	9	45,0	42	52,5
ТТ	3	15,0	4	5,0
$\chi^2 = 2,49$; p = 0,29				
Пізній дебют, n = 95				
Генотипи	Нетяжкий перебіг, n = 32		Тяжкий перебіг, n = 63	
	n	%	n	%
СС	19	59,4	33	52,4
СТ	9	28,1	14	22,2
ТТ	4	12,5	16	25,4
$\chi^2 = 2,17$; p = 0,34				

Встановлено відмінність у розподілі генотипів у хворих на ранню БА залежно від тяжкості перебігу на межі статистичної (p = 0,06). Виявлено вищу частоту носіїв гомозигот за мінорним алелем – в 1,8 та 1,9 рази у хворих на ранню та пізню БА із тяжким перебігом порівняно із нетяжким. У хворих на БА із ожирінням не виявлено відмінностей у розподілі генотипів як при ранньому (p = 0,29), так і пізньому дебюті захворювання (p = 0,34).

Результати проведеного аналізу ризику розвитку тяжкого перебігу БА у всіх генетичних моделях успадкування представлено у табл. 5.18.

Таблиця 5.18

Ризик розвитку тяжкого перебігу бронхіальної астми залежно від Tth111I поліморфізму гена глюкокортикоїдного рецептора

Хворі на бронхіальну астму без урахування маси тіла та віку дебюту, n = 553			
Модель	$P_{спост}$	$ВШ_{спост}$ (95 % ДІ)	ІКА
1	2	3	4
Домінантна	0,6	0,88 (0,55 – 1,41)	32,03
Рецесивна	0,001	3,63 (1,63 – 9,67)	21,35
Наддомінантна	0,01	0,51 (0,32 – 0,82)	24,39

Продовження таблиці 5.18			
1	2	3	4
Адитивна	0,23	1,22 (0,88 – 1,7)	30,85
Хворі на бронхіальну астму без урахування маси тіла			
Ранній дебют, n = 271			
Домінантна	0,96	0,99 (0,59 – 1,64)	29,47
Рецесивна	0,001	3,73 (1,62 – 10,17)	19,18
Наддомінантна	0,03	0,56 (0,34 – 0,93)	24,47
Адитивна	0,13	1,32 (0,92 – 1,9)	27,17
Пізній дебют, n = 282			
Домінантна	0,28	0,74 (0,42 – 1,28)	28,36
Рецесивна	0,01	3,46 (1,41 – 9,8)	21,97
Наддомінантна	0,001	0,43 (0,24 – 0,76)	20,93
Адитивна	0,61	1,11 (0,75 – 1,66)	29,29
Хворі на бронхіальна астму, асоційовану із ожирінням			
Ранній дебют, n = 100			
Домінантна	0,85	0,94 (0,52 – 1,72)	16,6
Рецесивна	0,71	0,78 (0,19– 2,83)	16,5
Наддомінантна	0,99	0,99 (0,55 – 1,81)	16,64
Адитивна	0,76	0,92 (0,55 – 1,53)	16,54
Пізній дебют, n = 95			
Домінантна	0,16	0,63 (0,33 – 1,2)	34,53
Рецесивна	0,001	5,05 (1,94 – 14,87)	25,11
Наддомінантна	0,001	0,26 (0,12 – 0,52)	21,36
Адитивна	0,5	1,17 (0,74 – 1,84)	36,03

Розрахунок відносного ризику розвитку тяжкого перебігу БА без урахування маси тіла та віку дебюту в рамках чотирьох моделей успадкування показав статистично значущий зв'язок в рамках рецесивної (p = 0,001) та наддомінантної моделей. Ризик виникнення тяжкої БА у пацієнтів гомозигот за рецесивним алелем був у 3,63 рази вищий, ніж у гомозигот за основним

алелем. Розрахунок відносного ризику тяжкого перебігу БА із раннім та пізнім дебютом показав його зростання у 3,73 (p = 0,001) та 3,46 разу (p = 0,01) у хворих із раннім та пізнім дебютом у рамках рецесивної моделі успадкування порівняно із гомозиготами за основним алелем. У хворих на ранню БА з ожирінням ризик розвитку тяжкого перебігу не залежав від Tth111I поліморфізму гена ГР, а при пізньому дебюті зростав в 5,05 рази в рецесивній моделі успадкування (p = 0,001).

Зважаючи на те, що проведені дослідження довели зв'язок окремих поліморфних варіантів гена ГР із розвитком ожиріння, ми провели аналіз розподілу алелів та генотипів за Tth111I поліморфізмом гена ГР в обстежених хворих на БА залежно від ІМТ (табл. 5.19). Отримані результати демонструють удвічі вищу частоту гомозигот за основним алелем СС у хворих із ЗМТ та ожирінням порівняно із хворими із НМТ. Гомозиготи за мінорним алелем виявлені у 29,6 % хворих із НМТ, лише у 6,3 % – із ЗМТ та у 13,8 % – із ожирінням (p = 0,001).

Таблиця 5.19

Розподіл алелів та генотипів за Tth111I поліморфізмом гена глюкокортикоїдного рецептора у хворих на бронхіальну астму залежно від індексу маси тіла

Генотипи	Хворі на бронхіальну астму, n = 553					
	Нормальна маса тіла, n = 152		Зайва маса тіла, n = 206		Ожиріння, n = 195	
	n	%	n	%	n	%
1	2	3	4	5	6	7
CC	35	23,0	99	48,1	94	48,2
CT	72	47,4	94	45,6	74	37,9
TT	45	29,6	13	6,3	27	13,8
$\chi^2 = 50,3$; p = 0,001						
Алель C	46,7		70,9		67,2	
Алель T	53,3		29,1		32,8	

Продовження таблиці 5.19						
Генотипи	Ранній дебют, n = 271					
	Нормальна маса тіла, n = 84		Зайва маса тіла, n = 87		Ожиріння, n = 100	
	n	%	n	%	n	%
1	2	3	4	5	6	7
CC	24	28,6	59	67,8	42	42,0
CT	29	34,5	19	21,8	51	51,0
TT	31	36,9	9	10,4	7	7,0
$\chi^2 = 52,98$; p = 0,001						
Алель C	45,8		78,7		67,5	
Алель T	54,2		21,3		32,5	
Генотипи	Пізній дебют, n = 282					
	Нормальна маса тіла, n = 68		Зайва маса тіла, n = 119		Ожиріння, n = 95	
	n	%	n	%	n	%
CC	11	16,2	40	33,6	52	54,7
CT	43	63,2	75	63	23	24,2
TT	14	20,6	4	3,4	20	21,1
$\chi^2 = 51,3$; p = 0,001						
Алель C	47,8		65,1		66,8	
Алель T	52,2		34,9		33,2	

Примітки: p – достовірність відмінності у розподілі генотипів між групами хворих на БА залежно від ІМТ.

Встановлено вірогідну відмінність у розподілі алелів та генотипів за Tth111I поліморфізмом гена ГР у хворих на ранню та пізню БА (p = 0,001). Носії гомозигот за основним алелем CC виявляються частіше у хворих на ранню і пізню БА за наявності ЗМТ та ожиріння.

Отримані результати щодо наявності вірогідної відмінності у розподілі генотипів за досліджуваним поліморфізмом залежно від ІМТ стали підґрунтям для визначення ризику розвитку ожиріння залежно від даного генетичного маркера (табл. 5.20.).

Таблиця 5.20

Ризик розвитку ожиріння залежно від Tth111I поліморфізму гена глюкокортикоїдного рецептора

Модель	P	ВШ (95 % ДІ)	ІКА
Домінантна	0,25	0,75 (0,45 – 1,23)	23,9
Рецесивна	0,06	2,38 (1,01 – 6,58)	21,29
Наддомінантна	0,02	0,55 (0,33 – 0,9)	19,63
Адитивна	0,96	1,01 (0,7 – 1,46)	25,22

Результати статистичного аналізу ризику розвитку ожиріння у хворих на БА залежно від Tth111I поліморфізму гена ГР показали його протективну роль в наддомінантній моделі успадкування. Результати дослідження частоти алелів і генотипів за Tth111I поліморфізмом гена ГР у пацієнтів із нетяжким (легким та середньої тяжкості) та тяжким перебігом БА із різним віком дебюту залежно від ІМТ наведені у табл. 5.21.

Таблиця 5.21

Частота алелів та генотипів за Tth111I поліморфізмом гена глюкокортикоїдного рецептора у хворих на бронхіальну астму залежно від індексу маси тіла та тяжкості перебігу

Ранній дебют						
Нетяжкий перебіг						
Генотипи	НМТ, n = 41		ЗМТ, n = 30		Ожиріння, n = 20	
	n	%	n	%	n	%
1	2	3	4	5	6	7
CC	22	53,7	21	70,0	8	40
CT	11	26,8	9	30,0	9	45
TT	8	19,5	0	0	3	15
$\chi^2 = 9,08$; p = 0,059						

Продовження таблиці 5.21						
Тяжкий перебіг						
Генотипи	НМТ, n = 43		ЗМТ, n = 57		Ожирінням, n = 80	
	n	%	n	%	n	%
1	2	3	4	5	6	7
CC	2	4,7	38	66,7	34	42,5
CT	18	41,9	10	17,5	42	52,5
TT	23	53,5	9	15,8	4	5,0
$\chi^2 = 67,2$; p = 0,001						
Пізній дебют						
Нетяжкий перебіг						
Генотипи	НМТ, n = 55		ЗМТ, n = 85		Ожиріння, n = 32	
	n	%	n	%	n	%
CC	9	16,4	21	24,7	19	59,4
CT	34	61,8	63	74,1	9	28,1
TT	12	21,8	1	1,2	4	12,5
$\chi^2 = 36,63$; p = 0,001						
Тяжкий перебіг						
Генотипи	НМТ, n = 13		ЗМТ, n = 34		Ожиріння, n = 63	
	n	%	n	%	n	%
CC	2	15,4	19	55,9	33	52,4
CT	9	69,2	12	35,3	14	22,2
TT	2	15,4	3	8,8	16	25,4
$\chi^2 = 14,5$; p = 0,006						

Примітки: p – достовірність відмінності у розподілі генотипів між групами хворих на БА залежно від ІМТ.

Не встановлено вірогідних відмінностей у розподілі генотипів залежно від ІМТ у хворих на ранню БА із нетяжким перебігом (p = 0,059). Проте у хворих із тяжким перебігом БА розподіл генотипів та алелів вірогідно відрізнявся (p = 0,001). CC генотип частіше виявляється у хворих із ЗМТ та ожирінням порівняно із хворими із НМТ. Гомозиготи за мінорним алелем були частіше у хворих із НМТ порівняно із хворими із ЗМТ та ожирінням. Таким чином, у пацієнтів із тяжким перебігом та раннім дебютом БА вірогідно частіше зустрічались носії гомозигот за основним алелем за наявності ожиріння, а носії гомозигот за мінорним алелем – у хворих із НМТ.

Аналіз розподілу генотипів за Tth111I поліморфізмом гена ГР у хворих на БА із пізнім дебютом залежно від ІМТ встановив вірогідну відмінність (p = 0,001) у пацієнтів із нетяжким перебігом. Зокрема, гомозиготи за основним алелем були частіше за наявності ожиріння порівняно із хворими із НМТ та ЗМТ, а гетерозиготи переважали у хворих із НМТ та ЗМТ порівняно із хворими із ожирінням.

У хворих на БА із тяжким перебігом носії гомозигот за основним алелем були частіше у хворих із ЗМТ і ожирінням порівняно із хворими із НМТ, гетерозиготи частіше виявляються у хворих із НМТ. Алель С частіше зустрічається за наявності ЗМТ і ожиріння порівняно із НМТ.

Установлено вірогідну відмінність у розподілі генотипів за Tth111I поліморфізмом гена ГР залежно від рівня контролю БА ($\chi^2 = 42,74$; p = 0,001). Так, серед хворих із повним контролем захворювання частіше виявляється CT генотип (57,7 %) порівняно із таким у хворих із частковим (37 %) та відсутнім (35,1 %) контролем. Поряд із цим, гомозиготи за мінорним алелем зустрічались у 3,7 та 2,1 рази частіше за відсутності контролю БА порівняно із хворими, які мали повний та частковий контроль захворювання (табл. 5.22.).

Таблиця 5.22.

Розподіл генотипів за Tth111I поліморфізмом гена глюкокортикоїдного рецептора у хворих на бронхіальну астму залежно від рівня контролю

Генотипи	Контроль бронхіальної астми					
	Повний, n = 189		Частковий, n = 162		Відсутній, n = 202	
	n	%	n	%	n	%
CC	67	35,4	82	30,2	79	39,1
CT	109	57,7	60	37,0	71	35,1
TT	13	6,9	20	12,3	52	25,8
$\chi^2 = 42,74$; p = 0,001						

Примітки: p – достовірність відмінності у розподілі генотипів між групами хворих на БА залежно від рівня контролю.

На наступному етапі дослідження ми провели аналіз рівня контролю БА залежно від Tth111I поліморфізму гена ГР (табл. 5.23.). Результати демонструють наявність статистично значимих відмінностей за частотою нічних і денних симптомів, за виразністю обмеження повсякденної активності, задишки та утруднення дихання і, відповідно, за загальною оцінкою залежно від генотипів за досліджуваним поліморфізмом (p = 0,001). Встановлено, що всі симптоми були більш вираженими у хворих носіїв TT генотипу за Tth111I поліморфізмом гена ГР. Це свідчить про нижчий рівень контролю БА у носіїв TT генотипу за досліджуваним поліморфізмом.

Таблиця 5.23

Контроль бронхіальної астми залежно від Tth111I поліморфізму гена глюкокортикоїдного рецептора

Хворі на бронхіальну астму, n = 553					
Симптоми	Генотипи			F	p
	CC, n = 228	CT, n = 240	TT, n = 85		
1	2	3	4	5	6
Нічні	1,66 ± 0,08	1,43 ± 0,09	2,24 ± 0,15	12,19	0,001

Продовження таблиці 5.23					
1	2	3	4	5	6
Ранкові	1,65 ± 0,09	1,62 ± 0,09	2,39 ± 0,15	10,9	0,001
Обмеження активності	1,39 ± 0,08	1,25 ± 0,08	2,15 ± 0,15	16,56	0,001
Задишка	1,49 ± 0,09	1,39 ± 0,09	2,21 ± 0,15	13,05	0,001
Утруднене дихання	1,53 ± 0,09	1,38 ± 0,09	2,01 ± 0,14	7,48	0,001
Загальна оцінка	1,55 ± 0,06	1,41 ± 0,07	2,2 ± 0,13	16,61	0,001
Ранній дебют, n = 271					
Симптоми	Генотипи			F	p
	CC, n = 125	CT, n = 99	TT, n = 47		
Нічні	1,75 ± 0,12	1,85 ± 0,14	2,3 ± 0,18	2,95	0,05
Ранкові	1,78 ± 0,13	2,22 ± 0,15	2,47 ± 0,19	4,84	0,009
Обмеження активності	1,35 ± 0,11	1,95 ± 0,13	2,3 ± 0,18	9,94	0,001
Задишка	1,45 ± 0,11	1,95 ± 0,13	2,3 ± 0,19	9,25	0,001
Утруднене дихання	1,4 ± 0,10	1,96 ± 0,13	2,3 ± 0,19	8,66	0,001
Загальна оцінка	1,55 ± 0,09	1,98 ± 0,11	2,3 ± 0,15	9,39	0,001
Пізній дебют, n = 282					
Симптоми	Генотипи			F	p
	CC, n = 103	CT, n = 141	TT, n = 38		
Нічні	1,56 ± 0,11	1,13 ± 0,10	2,16 ± 0,25	11,35	0,001
Ранкові	1,5 ± 0,12	1,19 ± 0,09	2,29 ± 0,24	12,22	0,001
Обмеження активності	1,43 ± 0,12	0,79 ± 0,08	2,07 ± 0,26	21,7	0,001
Задишка	1,54 ± 0,11	0,99 ± 0,09	2,11 ± 0,23	13,3	0,001
Утруднене дихання	1,69 ± 0,12	0,96 ± 0,09	1,76 ± 0,21	13,36	0,001
Загальна оцінка	1,55 ± 0,09	1,02 ± 0,06	2,08 ±0,2	19,67	0,001

Примітки: p – p – достовірність відмінності між показниками контролю залежно від генотипу.

Аналіз рівня контролю у хворих на БА з урахуванням віку дебюту залежно від Tth111I поліморфізму гена ГР показав, що показники контролю та сумарна його оцінка у хворих на ранню та пізню БА статистично значимо відрізнялися залежно від генотипу (всі $p < 0,05$). Встановлено, що у пацієнтів із ТТ генотипом контроль захворювання нижчий порівняно із носіями СС і СТ генотипів. Результати вивчення контролю БА, асоційованої із ожирінням, наведені в табл. 5.24.

Таблиця 5.24

Контроль бронхіальної астми, асоційованої із ожирінням, залежно від Tth111I поліморфізму гена глюкокортикоїдного рецептора

Ранній дебют, n = 100					
Симптоми	CC, n = 42	CT, n = 51	TT, n = 7	F	p
1	2	3	4	5	6
Нічні	1,98 ± 0,22	1,98 ± 0,19	2,0 ± 0,38	0,001	0,99
Ранкові	2,38 ± 0,23	2,69 ± 0,22	2,57 ± 0,48	0,46	0,63
Обмеження активності	1,64 ± 0,18	2,23 ± 0,17	3,0 ± 0,53	5,03	0,008
Задишка	1,86 ± 0,19	2,06 ± 0,17	3,0 ± 0,54	2,55	0,008
Утруднене дихання	1,98 ± 0,23	2,06 ± 0,19	2,86 ± 0,46	1,2	0,3
Загальна оцінка	1,98 ± 0,16	2,2 ± 0,15	2,68 ± 0,45	1,39	0,255
Пізній дебют, n = 95					
	CC, n = 52	CT, n = 23	TT, n = 20	F	p
Нічні	1,71 ± 0,17	1,96 ± 0,29	3,24 ± 0,26	10,32	0,001
Ранкові	1,79 ± 0,17	1,61 ± 0,23	3,05 ± 0,24	10,26	0,001
Обмеження активності	1,75 ± 0,15	1,22 ± 0,18	3,07 ± 0,26	16,54	0,001
Задишка	1,83 ± 0,14	0,99 ± 0,10	2,13 ± 0,25	12,27	0,001
Утруднене дихання	1,92 ± 0,15	1,57 ± 0,19	2,55 ± 0,22	4,96	0,009
Загальна оцінка	1,8 ± 0,12	1,58 ± 0,18	2,97 ± 0,20	15,69	0,001

Примітки: p – достовірність відмінності між показниками контролю залежно від генотипу.

У хворих на ранню БА із ожирінням виявлено більш виражену задишку та обмеження повсякденної активності за наявності ТТ генотипу порівняно із носіями СС і СТ генотипів, проте загальна оцінка статистично значимо не відрізнялась. У хворих на пізню БА із ожирінням всі симптоми були більш вираженими у хворих носіїв ТТ генотипу за Tth111I поліморфізмом гена ГР порівняно із носіями СС і СТ генотипів.

Висновки. Установлено відмінність у розподілі СС, СТ і ТТ генотипів за Tth111I поліморфізмом гена ГР у хворих на БА (n = 553) (41,2; 43,4; 15,4 % відповідно) та у контролі (41,1; 52,6; 6,3 % відповідно; χ^2 = 6,278; p = 0,043); у хворих на БА із ожирінням залежно від віку дебюту (ранній – 42; 51; 7 %; пізній – 54,7; 24,2; 21,1 % відповідно; χ^2 = 17,8; p = 0,001). Установлено зростання ризику виникнення БА (ВШ 2,69 (95 % ДІ (1,24–7,09); p = 0,02) та її тяжкого перебігу в рецесивній моделі успадкування (ВШ 3,63 (95 % ДІ (1,63–9,67); p = 0,001). Ризик розвитку ранньої БА із ожирінням, її тяжкого перебігу не залежав від Tth111I поліморфізму гена ГР; пізньої БА із ожирінням (ВШ 3,96 (95 % ДІ (1,59–11,28), p = 0,01) та її тяжкого перебігу (ВШ 5,05 (95 % ДІ (1,94–14,87); p = 0,001) зростав у рецесивній моделі. Контроль БА (n = 553) залежав від генотипу за Tth111I поліморфізмом гена ГР та був нижчим у носіїв ТТ генотипу (2,2 ± 0,13) порівняно із носіями СТ (1,41 ± 0,07) та СС (1,55 ± 0,06) генотипів (p = 0,001); у хворих на пізню БА із ожирінням усі симптоми були більш вираженими у хворих носіїв ТТ генотипу за Tth111I поліморфізмом гена ГР (2,97 ± 0,20) порівняно із носіями СС (1,8 ± 0,12) і СТ (1,58 ± 0,18) генотипів (p = 0,001), а у хворих на ранню БА із ожирінням загальна оцінка не відрізнялась.

Основні положення даного розділу дисертації висвітлено в таких публікаціях:

1. Качковська, В. В., Приступа Л.Н. Рівень контролю бронхіальної астми залежно від ER22/23EK і Tth111I поліморфізмів гена глюкокортикоїдного рецептора. 2023. Львівський клінічний вісник, 4, 3(43)-4(44), 37-44. Available from: doi: 10.25040/lkv2023.03-04.037.

2. Kachkovska V, Kovchun A, Kovchun V, Klisch I, Marchuk O, Dudchenko I, et al. ER22/23EK and TTH111I polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene in patients with bronchial asthma with regard to the age of onset. Georgian Med News [Internet]. 2023 Jan;1(334):94-7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36864800/
3. Kachkovska V. Analysis of the association of bronchial asthma clinical course with ER22/23EK and TTH111I polymorphic variants in the glucocorticoid receptor gene. Ukr Sci Med Youth J [Internet]. 2023 Dec 4;142(4):19-27. Available from: https://mmj.nmuofficial.com/index.php/journal/article/view/103 doi: 10.32345/USMYJ.4(142).2023.19-27.
4. Kachkovska VV. ER22/23EK and TTH111I polymorphic variants in the glucocorticoid receptor gene in patients with bronchial asthma. Pol Merkur Lekarski [Internet]. 2023;51(4):398-402. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37756461/ doi: 10.36740/Merkur202304115.

.

РОЗДІЛ 6. ДОСЛІДЖЕННЯ МАРКЕРІВ РЕМОДЕЛЮВАННЯ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ ЗАЛЕЖНО ВІД ВІКУ ДЕБЮТУ

6.1. Вміст матриксної металопротеїнази-1, -9 та тканинного інгібітора матриксних металопротеїназ-1 у сироватці крові хворих на бронхіальну астму

Отримані дані досліджень останніх років свідчать про значимість ремоделювання бронхів для несприятливого перебігу БА, прогресування дихальної недостатності. Поряд із цим, наявність ожиріння може сприяти не лише посиленню запалення, а і ремоделювання бронхів, проте детальні механізми остаточно не вивчені [268, 439, 511]. Відомо, що гетерогенність механізмів його виникнення та прогресування призводять до специфічних ендотипів ремоделювання ДШ при БА [197]. Мало вивченими залишаються механізми ремоделювання при різних фенотипах БА, а, особливо, у хворих на БА, асоційовану із ожирінням.

Встановлено, що при БА найважливішими маркерами ремоделювання ДШ є ММП-1, ММП-9 і ТІМП-1, а дисбаланс між ММП-9 і ТІМП-1 пояснює його прогресування [78,102,508]. Тому одним із завдань дослідження було диференційоване вивчення вмісту даних маркерів у хворих на БА залежно від ІМТ, віку дебюту, тяжкості перебігу, рівня контролю. Результати проведеного нами дослідження вмісту ММП-1, ММП-9 і ТІМП-1 в сироватці крові у хворих на БА та практично здорових осіб представлено в табл. 6.1.

Таблиця 6.1.

Вміст матриксної металопротеїнази-1, -9 та тканинного інгібітора матриксних металопротеїназ-1 у хворих на бронхіальну астму

Показники, нг/мл	Основна група, n = 553	Контроль, n = 95	F	p
ММП-1	105,6 ± 3,24	46,8 ± 1,77	55,92	0,001
ММП-9	141,4 ± 5,23	43,4 ± 1,39	60,14	0,001
ТІМП-1	137,5 ± 4,23	43,3 ± 1,13	84,57	0,001
ММП-9/ТІМП-1	1,37 ± 0,06	1,00 ± 0,001	7,24	0,007

Встановлено, що у хворих на БА підвищений вміст в сироватці крові ММП-1 в 1,3 рази, ММП-9 − у 3,3 рази, ТІМП-1 – у 3,2 рази порівняно з контролем. Поряд із цим, співвідношення ММП-9/ТІМП-1 було вірогідно вищим у хворих на БА порівняно із контролем, що може свідчити про перевагу запалення над фіброзом. Зважаючи на те, що сироваткові рівні ММП-1, ММП-9, ТІМП-1 та їх співвідношення ММП-9/ТІМП-1 залежать від ІМТ, оскільки жирова тканина вивільняє велику кількість ММП та ТІМП, що регулюється запаленням [78,368]. Провдено статистичний аналіз вмісту даних маркерів у хворих на БА з урахуванням їх маси тіла. Результати наведено в табл. 6.2.

Таблиця 6.2

Вміст маркерів ремоделювання у хворих на бронхіальну астму залежно від індексу маси тіла та віку дебюту

Показник,нг/мл	≤ 25, n = 152	>25< 30,n = 206	≥ 30, n = 195	p	F
ММП-1	67,5 ± 2,54	80,2 ± 3,15	162,1 ± 6,62	0,001	120,5
ММП-9	69,0 ± 2,59	103,0 ± 4,84	238,4 ± 10,62	0,001	149,2
ТІМП-1	108,6 ± 4,75	130,5 ± 6,12	167,4 ± 8,98	0,001	16,6
ММП-9/ ТІМП-1	0,80 ± 0,04	1,15 ± 0,07	2,03 ± 0,12	0,007	47,2
Ранній дебют, n = 271					
Показник, нг/мл	≤ 25, n = 84	>25< 30, n = 87	≥ 30, n = 100	p	F
ММП-1	72,0 ± 4,02	73,84 ± 4,21	129,4 ± 7,86	0,001	31,4
ММП-9	70,6 ± 3,82	149,32 ± 8,94	177,3 ± 9,19	0,001	47,5
ТІМП-1	108,1 ± 6,96	161,46 ± 11,27	142,4 ± 12,22	0,003	6,04
ММП-9/ ТІМП-1	0,77 ± 0,03	1,29 ± 0,11	2,11 ± 0,21	0,001	22,4
Пізній дебют, n = 282					
Показник,нг/мл	≤ 25, n = 68	>25< 30,n = 119	≥ 30, n = 95	p	F
ММП-1	62,0 ± 2,68	84,8 ± 4,48	196,6 ± 9,62	0,001	113,9
ММП-9	67,0 ± 3,38	69,2 ± 2,21	289,8 ± 16,23	0,001	174,2
ТІМП-1	109,1 ± 6,31	107,9 ± 5,91	187,5 ± 11,34	0,001	30,2
ММП-9/ ТІМП-1	0,85 ± 0,09	1,05 ± 0,09	1,93 ± 0,13	0,001	24,8

Примітки: р – достовірність відмінності маркерів ремоделювання між групами залежно від ІМТ.

Встановлено, що у хворих на БА із ожирінням без урахування віку дебюту вищі рівні ММП-1 і ММП-9 порівняно із хворими на БА із НМТ та ЗМТ. Виявлено також прогресивне зростання рівнів ТІМП-1 у міру збільшення ІМТ. Якщо вміст ММП-9 був вищим у 3,5 разу у хворих із ожирінням порівняно із хворими із НМТ, то вміст ТІМП-1 – в 1,5 рази, що і пояснює зростання ММП-9/ТІМП-1. Співвідношення ММП-9/ТІМП-1 у пацієнтів із ожирінням було також вищим в 1,4 та у 2,5 порівняно із таким за наявності ЗМТ та НМТ.

Враховуючи гетерогенність патогенетичних механізмів за наявності різних фенотипів БА [197], ми дослідили вміст маркерів ремоделювання залежно від віку дебюту захворювання. Вміст ММП-1, ММП-9 і ТІМП-1 був вищим у хворих на БА із ожирінням порівняно із таким за наявності НМТ, як при ранньому початку БА, так і при пізньому.

На наступному етапі проведено аналіз вмісту ММП-1, ММП-9 і ТІМП-1 залежно не лише від віку дебюту БА, а і з урахуванням ІМТ. Вміст ММП-1 був підвищеним у хворих на ранню БА із НМТ в 1,5 рази, ЗМТ – в 1,6 рази, а у хворих із ожирінням – у 2,8 рази порівняно із контролем (р = 0,001). Вміст ММП-9 був вищим в 1,6 рази у пацієнтів із НМТ, у 3,4 – із ЗМТ та у 4,1 рази – із ожирінням. Вміст ТІМП-1 також був вищим у пацієнтів із ожирінням порівняно із таким у хворих із НМТ та ЗМТ (р = 0,003). Співвідношення ММП-9/ТІМП-1 було максимально підвищене у хворих на ранню БА із ожирінням.

У хворих на пізню БА із НМТ показник ММП-1 був підвищеним в 1,3 рази, із ЗМТ – в 1,6 рази та в 4,2 рази при ожирінні, а вміст ММП-9 зростав в 1,5 рази за наявності НМТ, в 1,6 рази – ЗМТ та у 7 разів при ожирінні порівняно з контролем. Слід зазначити, що у хворих на пізню БА із ожирінням вміст ММП-9 був вищим в 1,7 разу порівняно із хворими на ранню БА із ожирінням. Вміст ТІМП-1 також зростав по мірі збільшення маси тіла і за наявності ожиріння був в 1,8 рази вищий, ніж у хворих із НМТ та ЗМТ (рис. 6.1., рис.6.2).

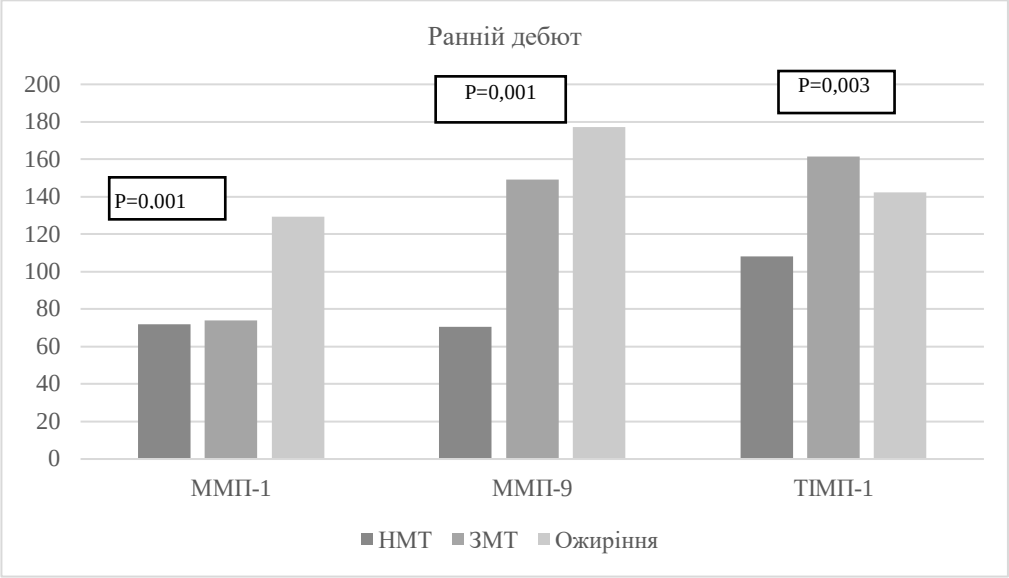


Рисунок 6.1. Вміст маркерів ремоделювання у хворих на БА із раннім дебютом залежно від маси тіла.

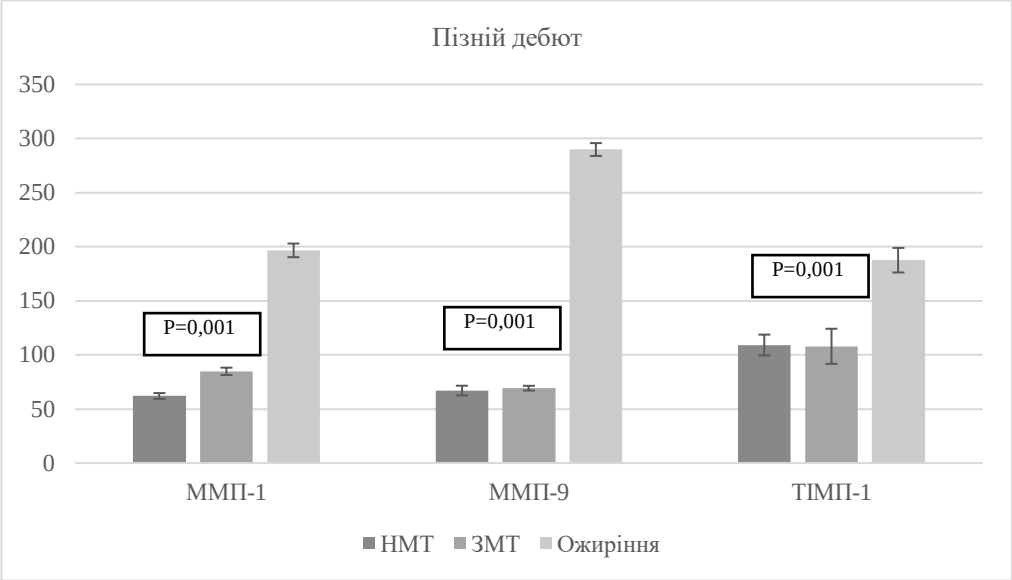


Рисунок 6.2. Вміст маркерів ремоделювання у хворих на БА із пізнім дебютом залежно від маси тіла.

Аналіз маркерів ремоделювання залежно від віку початку БА без урахування ІМТ показав підвищений їх рівень при ранньому та пізньому дебюті БА порівняно із контролем. Встановлено відсутність статистично значимої відмінності за вмістом ММП-9 і ТІМП-1 залежно від віку дебюту, а також, відповідно, за співвідношенням ММП-9/ТІМП-1 у хворих на БА із

раннім та пізнім дебютом (всі p > 0,05). Вміст ММП-1 був вищим при пізньому дебюті БА порівняно із раннім (p = 0,001) (табл. 6.3, рис. 6.3).

Таблиця 6.3

Вміст маркерів ремоделювання у хворих на бронхіальну астму залежно від дебюту

Показники, нг/мл	Ранній дебют, n = 271	Пізній дебют, n = 282	F	p
ММП-1	93,8 ± 3,81	116,9 ± 5,11	13,1	0,001
ММП-9	135,2 ± 5,33	147,4 ± 8,87	1,35	0,247
ТІМП-1	137,9 ± 6,28	137,1 ± 5,71	0,008	0,93
ММП-9/ ТІМП-1	1,43 ± 0,09	1,31 ± 0,07	1,14	0,29
Показники, нг/мл	Ранній дебют + ожиріння, n =100	Пізній дебют + ожиріння, n = 95	F	p
ММП-1	129,4 ± 7,86	196,6 ± 9,62	29,6	0,001
ММП-9	177,3 ± 9,19	289,8 ± 16,23	37,3	0,001
ТІМП-1	142,4 ± 12,22	187,5 ± 11,34	7,27	0,008
ММП-9/ ТІМП-1	2,11 ± 0,21	1,93 ± 0,13	0,47	0,517

Аналіз вмісту матриксних металопротеїназ та ТІМП-1 у хворих на БА із ожирінням залежно від віку дебюту показав вищий рівень ММП-1 (p = 0,001), ММП-9 (p = 0,001) та ТІМП-1 (p = 0,008) у хворих на пізню БА порівняно із ранньою (p = 0,001). Співвідношення ММП-9/ТІМП-1 у пацієнтів із ожирінням не відрізнялось залежно від віку дебюту (p = 0,517). Таким чином, у хворих на пізню БА із ожирінням рівень ММП-1, ММП-9 і ТІМП-1 вищий порівняно із таким у хворих на ранню БА із ожирінням (рис. 6.4).

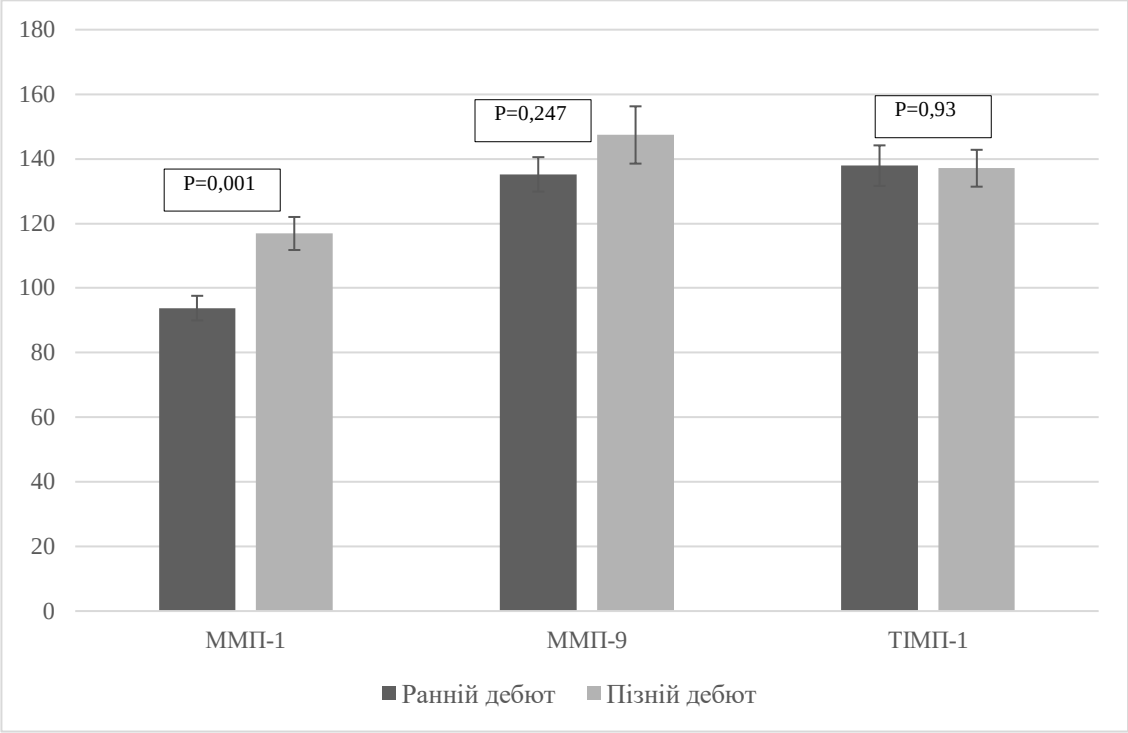


Рисунок 6.3. Вміст матриксних металопротеїназ та тканинного інгібітора матриксних протеїназ-1 у хворих на бронхіальну астму залежно від віку дебюту

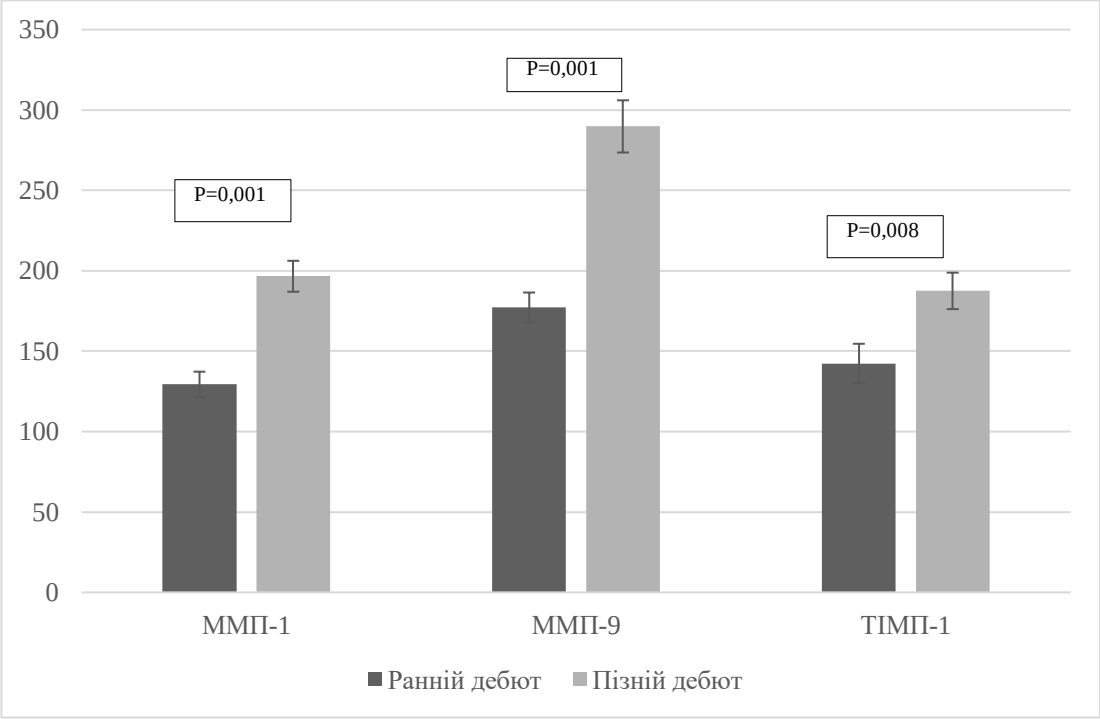


Рисунок 6.4. Вміст матриксних металопротеїназ та тканинного інгібітора матриксних протеїназ-1 у хворих на бронхіальну астму із ожирінням залежно від віку дебюту.

Результати проведеного аналізу вмісту ММП-1, ММП-9 та ТІМП-1 залежно від тривалості БА представлені в табл. 6.4.

Таблиця 6.4

Вміст маркерів ремоделювання у хворих на бронхіальну астму залежно від її тривалості

Хворі на бронхіальну астму, n = 553					
Показник,нг/мл	≤ 10, n = 135	>10 < 20, n = 272	≥ 20, n = 146	F	p
1	2	3	4	5	6
ММП-1	114,7 ± 7,25	106,9 ±5,11	94,8 ± 5,19	2,47	0,09
ММП-9	142,1 ± 11,26	142,7 ± 7,21	130,0 ± 8,42	0,61	0,55
ТІМП-1	74,2 ± 4,85	133,4 ± 4,85	203,7 ± 10,02	76,1	0,001
ММП-9/ТІМП-1	2,2 ± 0,13	1,29 ± 0,08	0,75 ± 0,06	50,2	0,001
Ранній дебют, n = 271					
Показник, нг/мл	≤ 10, n = 45	>10 < 20, n = 130	≥ 20, n = 96	F	p
ММП-1	98,3 ± 11,72	95,9 ± 5,59	88,7 ± 5,32	0,51	0,61
ММП-9	133,4 ± 11,5	139,5 ± 7,88	130,3 ± 9,20	0,31	0,73
ТІМП-1	68,2 ± 5,07	115,4 ± 6,91	201,0 ± 12,28	40,2	0,001
ММП-9/ТІМП-1	2,35±0,25	1,61 ± 0,14	0,78 ± 0,06	22,0	0,001
Пізній дебют, n = 282					
Показник,нг/мл	≤ 10, n = 90	> 10 < 20, n = 142	≥ 20, n = 50	F	p
ММП-1	122,9 ± 9,09	116,9 ± 7,42	106,5 ± 11,09	0,58	0,56
ММП-9	146,4 ± 15,91	145,6 ± 11,81	129,4 ± 17,28	0,28	0,75
ТІМП-1	77,2 ± 6,83	149,8 ± 6,53	197,0 ± 13,76	43,2	0,001
ММП-9/ТІМП-1	2,14 ± 0,16	1,01 ± 0,06	0,62 ± 0,06	46,7	0,001
Ранній дебют + ожиріння, n =100					
Показник,нг/мл	≤ 10, n = 23	> 10 < 20, n = 48	≥ 20, n = 29	F	p
ММП-1	132,7 ± 19,9	131,9 ± 11,66	122,5 ± 11,27	0,15	0,86

Продовження таблиці 6.4					
1	2	3	4	5	6
ММП-9	148,4 ± 14,48	196,4 ± 13,38	168,5 ± 18,78	2,4	0,09
ТІМП-1	69,0 ± 7,98	118,4 ± 13,54	240,2 ± 27,28	19,8	0,001
ММП-9/ТІМП-1	2,74 ± 0,39	2,52 ± 0,33	0,91 ± 0,16	8,4	0,001
Пізній дебют + ожиріння, n = 95					
Показник,нг/мл	≤ 10, n = 32	> 10 < 20, n = 51	≥ 20, n = 12	F	p
ММП-1	196,1 ± 15,97	196,4 ± 13,56	199,4 ± 28,09	0,06	0,99
ММП-9	294,7 ± 30,32	282,4 ± 22,07	307,8 ± 38,05	0,14	0,87
ТІМП-1	119,0 ± 14,52	198,4 ± 12,48	321,2 ± 36,44	21,6	0,001
ММП-9/ТІМП-1	2,93 ± 0,26	1,51 ± 0,11	1,08 ± 0,23	22,2	0,001

Примітки: p – достовірність відмінності маркерів ремоделювання між групами залежно від тривалості БА.

Встановлено тенденцію до зниження ММП-1 по мірі збільшення тривалості анамнезу захворювання, а вміст ММП-9 не залежав від тривалості БА (p = 0,55) (рис. 6.5). Вміст ТІМП-1 у хворих на БА тривалістю до 10 років був в 1,7 разу вищий, а при тривалості БА від 10 до 20 років він зростав у 3,1 рази, а при більше 20 років – у 4,7 рази порівняно з контролем. Отже, показник ТІМП-1 зростав по мірі збільшення тривалості захворювання. Поряд із цим, знижувалось співвідношення ММП-9/ТІМП-1. Якщо у хворих на БА з тривалістю до 10 років ММП-9/ТІМП-1 перевищувало показник в контролі у 2,2 рази, то у хворих із тривалістю 10 – 20 років знижувалось практично до показника в контролі, а при тривалості більше 20 років було нижчим за показник в контролі. Це може свідчити, з одного боку, про активацію ендогенного захисного механізму для гальмування протеолітичної активності ММП, а з іншого – про розвиток ремоделювання ДШ. Схожа тенденція спостерігалась при фокусованому аналізі рівнів маркерів ремоделювання серед хворих із раннім та пізнім дебютом із ожирінням. У пацієнтів із раннім початком БА із ожирінням вміст ММП-1 та ММП-9 не відрізнявся залежно від

тривалості БА, однак рівень ТІМП-1 був найвищим у хворих із БА тривалістю понад 20 років. Серед хворих із пізнім дебютом рівень ММП-1 і ММП-9 вірогідно не відрізнявся залежно від тривалості захворювання, а рівень ТІМП був вірогіно вищим серед хворих із анамнезом БА понад 20 років і за рахунок цього співвідношення ММП-9/ТІМП-1 було найнижчим в цій же групі пацієнтів.

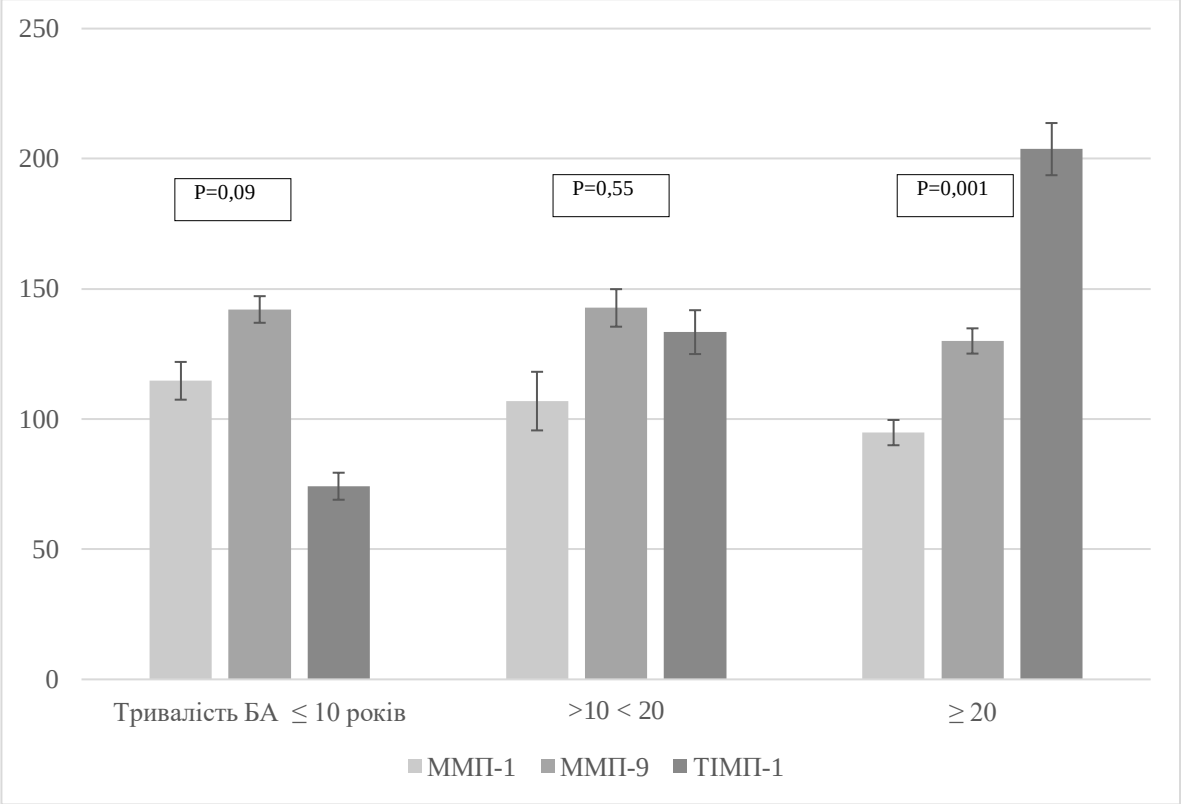


Рисунок 6.5. Вміст матриксних металопротеїназ та тканинного інгібітора матриксних протеїназ-1 у хворих на бронхіальну астму залежно від тривалості.

Результату дослідження вмісту ММП-1, -9 та ТІМП-1 в сироватці крові у хворих на БА залежно від рівня контролю представлені в табл. 6.5.

Таблиця 6.5

Вміст маркерів ремоделювання у хворих на бронхіальну астму залежно від рівня контролю

Показники, нг/мл	Рівень контролю			F	p
	повний, n = 189	частковий, n = 162	відсутній, n = 202		
1	2	3	4	5	6
ММП-1	71,2 ± 2,93	94,3 ± 4,68	146,8 ± 6,55	61,7	0,001
ММП-9	63,1 ± 1,71	134,6 ± 8,41	220,2 ± 9,89	112,3	0,001
ТІМП-1	102,7 ± 4,52	146,5 ±8,18	162,9 ± 8,04	20,1	0,001
ММП-9/ ТІМП-1	0,82 ± 0,04	1,27 ± 0,08	1,97 ± 0,12	42,9	0,001
Ранній дебют, n = 271					
Показники, нг/мл	Рівень контролю			F	p
	повний, n = 60	частковий, n = 94	відсутній, n = 117		
ММП-1	67,6 ± 2,85	78,5 ± 4,12	119,4 ± 7,39	20,5	0,001
ММП-9	66,5 ± 3,47	115,5 ± 7,16	186,4 ± 8,42	57,9	0,001
ТІМП-1	87,8 ± 8,79	143,4±10,33	159,1 ± 10,44	10,3	0,001
ММП-9/ ТІМП-1	0,97 ± 0,06	1,16 ± 0,11	1,89 ± 0,18	10,9	0,001
Пізній дебют, n = 282					
Показники, нг/мл	Рівень контролю			F	p
	повний, n = 129	частковий, n = 68	відсутній, n = 85		
ММП-1	72,9 ± 4,08	116,1 ± 8,98	184,5 ± 10,54	61,9	0,001
ММП-9	61,5 ± 1,91	145,4 ± 13,2	264,6 ± 19,08	85,6	0,001
ТІМП-1	109,6 ± 5,11	144,8±11,46	165,8 ±11,92	11,6	0,001
ММП-9/ ТІМП-1	0,75 ± 0,05	1,36 ± 0,13	2,08 ± 0,16	43,1	0,001

Продовження таблиці 6.5					
1	2	3	4	5	6
Ранній дебют + ожиріння, n = 100					
Показники, нг/мл	Рівень контролю			F	p
	повний, n = 12	частковий, n = 34	відсутній, n = 54		
ММП-1	77,1 ± 7,05	95,3 ± 7,47	162,4 ± 12,01	13,2	0,001
ММП-9	67,5 ± 9,61	131,2 ± 11,31	230,7 ± 10,39	38,7	0,001
ТІМП-1	117,6 ± 24,24	132,0 ± 19,90	154,4 ± 18,11	0,54	0,63
ММП-9/ ТІМП-1	0,87 ± 0,21	1,57 ± 0,19	2,72 ± 0,33	6,69	0,002
Пізній дебют + ожиріння, n = 95					
Показники, нг/мл	Рівень контролю			F	p
	повний, n = 5	частковий, n = 35	відсутній, n = 55		
ММП-1	162,2 ± 37,61	148,5 ± 14,86	230,4 ± 11,41	10,15	0,001
ММП-9	99,0 ± 16,13	205,0 ± 20,79	361,1 ± 19,42	20,02	0,001
ТІМП-1	112,8 ± 33,3	165,5 ± 19,38	208,2 ± 14,34	2,91	0,06
ММП-9/ ТІМП-1	1,31 ± 0,46	1,65 ± 0,18	2,17 ± 0,19	2,52	0,09

Примітки: p – достовірність відмінності маркерів ремоделювання між групами залежно від контролю.

Встановлено, що у хворих на БА без урахування віку дебюту та наявності ожиріння рівень ММП-1, ММП-9 та ТІМП-1 був вищим за відсутності контролю захворювання порівняно із хворими з повним та частковим контролем (p = 0,001). Аналогічну закономірність встановлено у хворих на БА із пізнім та раннім дебютом без та з урахуванням маси тіла (рис. 6.6). Проте слід зазначити, що у хворих на пізню БА, асоційовану із ожирінням, вміст ММП-1 був вищим в 1,4 рази, ММП-9 – в 1,6 рази, а ТІМП-1 – в 1,3 рази порівняно із такими у хворих на ранню БА із ожирінням (рис. 6.7). Таким чином, металопротеолітична активність залежала від рівня контролю, оскільки була вищою при його відсутності. Поряд із цим, її активність була вищою при пізньому дебюті без урахування маси тіла

порівняно із раннім. Наявність ожиріння у хворих на ранню та пізню БА була асоційована із вищими рівнями ММП-1, ММП-9 та ТІМП-1, але при пізньому дебюті БА, асоційованої із ожирінням, ці рівні були вищими, ніж такі у хворих на ранню БА із ожирінням.

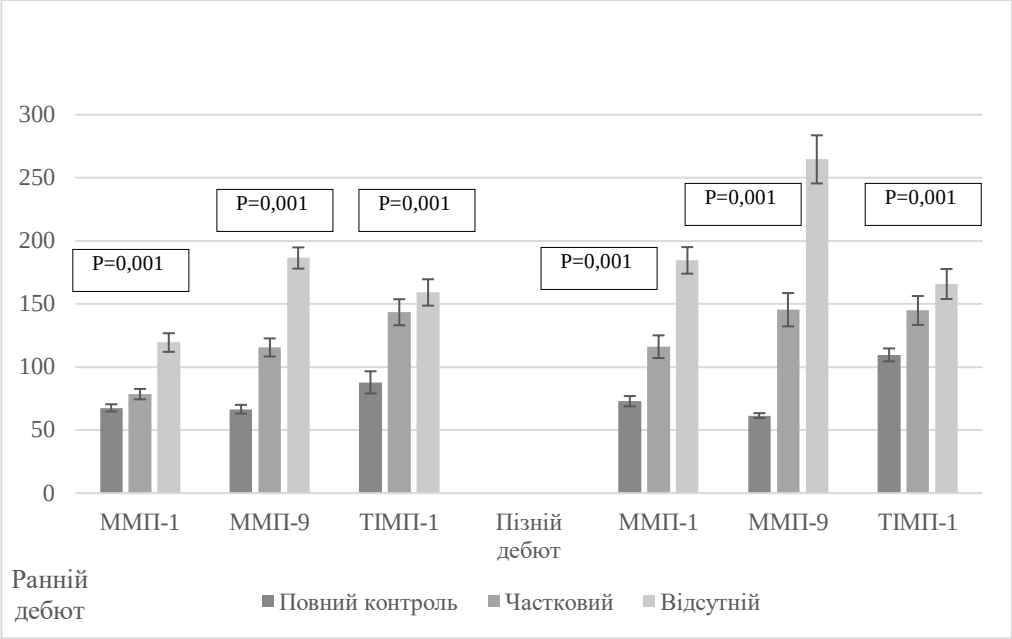


Рисунок 6.6. Вміст матриксних металопротеїназ та тканинного інгібітора матриксних протеїназ-1 у хворих на бронхіальну астму залежно від рівня контролю та віку дебюту.

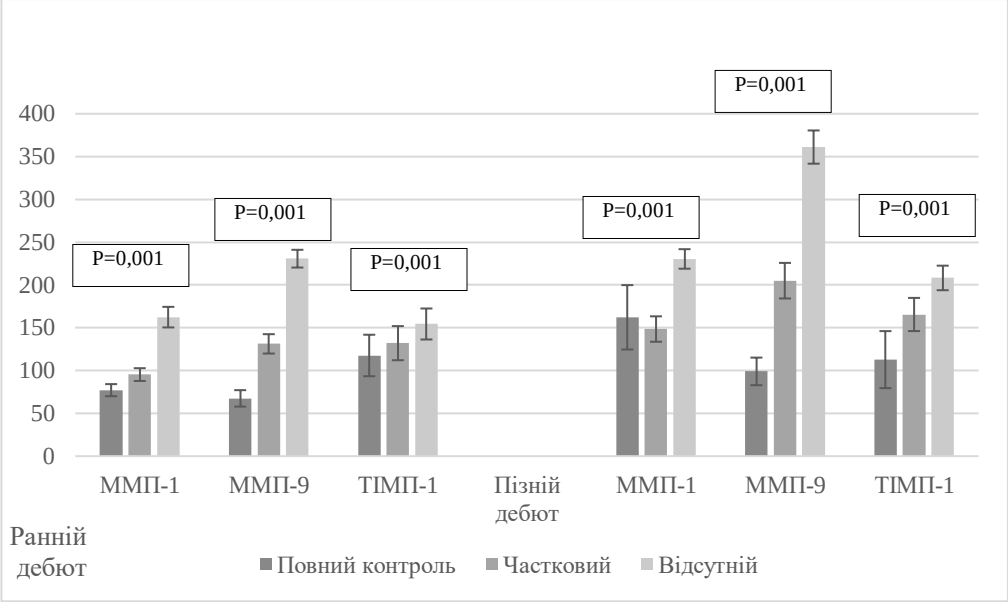


Рисунок 6.7. Вміст матриксних металопротеїназ та тканинного інгібітора матриксних протеїназ-1 у хворих на бронхіальну астму із ожирінням залежно від рівня контролю та віку дебюту.

Проведений аналіз змін метало протеолітичної активності та ТІМП-1 показав вищі рівні ММП-1, ММП-9 та ТІМП-1 у хворих на БА із тяжким перебігом порівняно із такими у хворих із легким та середньої важкості перебігом (табл. 6.6). Результати аналізу вмісту маркерів ремоделювання у хворих на БА залежно від тяжкості перебігу, віку дебюту та наявності ожиріння наведені в табл. 6.7.

Таблиця 6.6

Вміст маркерів ремоделювання у хворих на бронхіальну астму залежно від тяжкості перебігу

Показники, нг/мл	Легкий, n = 88	Середній, n = 175	Тяжкий, n = 290	F	p
ММП-1	74,2 ± 5,91	89,6 ± 4,19	124,8 ± 5,08	22,1	0,001
ММП-9	74,1 ± 6,73	96,4 ± 6,18	189,0 ± 8,05	55,9	0,001
ТІМП-1	93,2 ± 7,58	121,5 ± 6,18	160,6 ± 6,46	20,1	0,001
ММП-9/ТІМП-1	0,99 ± 0,07	1,05 ± 0,08	1,67 ± 0,09	17,1	0,001

Примітки: p – достовірність відмінності маркерів ремоделювання між групами залежно від тяжкості перебігу.

Таблиця 6.7

Вміст маркерів ремоделювання у хворих на бронхіальну астму залежно від тяжкості перебігу

Показники, нг/мл	Нетяжкий, n= 263	Тяжкий, n = 290	p	F
1	2	3	4	5
ММП-1	84,4 ± 3,44	124,8 ± 5,08	0,001	41,6
ММП-9	88,9 ± 4,72	189,0 ± 8,05	0,001	109,2
ТІМП-1	111,9 ± 4,89	160,6 ± 6,45	0,001	34,9
ММП-9/ТІМП-1	1,03 ± 0,06	1,67 ± 0,09	0,001	34,1
Ранній дебют, n = 271				
Показники,нг/мл	Нетяжкий, n = 91	Тяжкий, n = 180	p	F
ММП-1	83,7 ± 5,49	98,8 ± 4,98	0,06	3,55
ММП-9	87,6 ± 6,42	159,3 ± 6,67	0,001	47,3
ТІМП-1	101,9 ± 8,96	156,1 ±7,98	0,001	17,6

Продовження таблиці 6.7				
1	2	3	4	5
ММП-9/ТІМП-1	1,11 ± 0,10	1,59 ± 0,12	0,01	6,66
Пізній дебют, n = 282				
Показники, нг/мл	Нетяжкий, n = 172	Тяжкий, n = 110	p	F
ММП-1	84,8 ± 4,39	167,3 ± 9,35	0,001	79,2
ММП-9	85,8 ± 5,27	232,4 ± 16,59	0,001	97,9
ТІМП-1	115,6 ± 5,21	165,4 ± 10,21	0,001	22,7
ММП-9/ТІМП-1	0,98 ± 0,07	1,80 ± 0,13	0,001	36,5
Ранній дебют + ожиріння, n = 100				
Показники,нг/мл	Нетяжкий, n = 20	Тяжкий, n = 80	p	F
ММП-1	135,3 ± 19,17	127,9 ± 8,65	0,71	0,14
ММП-9	135,2 ± 18,72	187,8 ± 10,21	0,02	5,49
ТІМП-1	126,6 ± 25,59	146,3 ± 13,92	0,52	0,41
ММП-9/ТІМП-1	1,66 ± 0,37	2,22 ± 0,23	0,27	1,24
Пізній дебют + ожиріння, n = 95				
Показники,нг/мл	Нетяжкий, n = 32	Тяжкий, n = 63	p	F
ММП-1	137,5 ± 14,49	226,7 ± 10,73	0,001	23,9
ММП-9	187,4 ± 18,53	341,8 ± 19,64	0,001	25,5
ТІМП-1	148,4 ± 16,98	207,3 ± 14,21	0,013	6,36
ММП-9/ТІМП-1	1,78 ± 0,25	2,01 ± 0,16	0,41	0,68

Примітки: p – достовірність відмінності маркерів ремоделювання між групами залежно від тяжкості перебігу.

Як бачимо у табл. 6.7, у хворих на тяжку БА рівень ММП-1 в 1,5 рази вищий порівняно із хворими із нетяжким перебігом, ММП-9 – в 2,1 рази, а ТІМП-1 – в 1,4 рази. Це свідчить про зростання протеолітичної активності при тяжкому перебігу БА порівняно із нетяжким та компенсаторне підвищення ТІМП-1. Урахування віку дебюту показало, що при тяжкому перебігу були вищими рівні ММП-9 та ТІМП-1 у хворих на ранню БА порівняно із нетяжким (всі p менше 0,05), а вміст ММП-1 статистично значимо не відрізнявся (p = 0,06). У хворих на пізню – вищі рівні ММП-1, -9 та ТІМП-1 при тяжкому

перебігу порівняно із нетяжким (всі p менше 0,05). Порівняння метало протеолітичної активності у хворих на БА із тяжким перебігом та різним віком дебюту показало, що при пізньому дебюті вміст ММП-1 був вищим в 1,7 разу, ММП-9 – в 1,5 разу порівняно із таким у хворих на ранню БА із тяжким перебігом. При цьому, вміст ММП-1, ММП-9 і ТІМП-1 у пацієнтів із нетяжким перебігом вірогідно не відрізнявся залежно від віку дебюту.

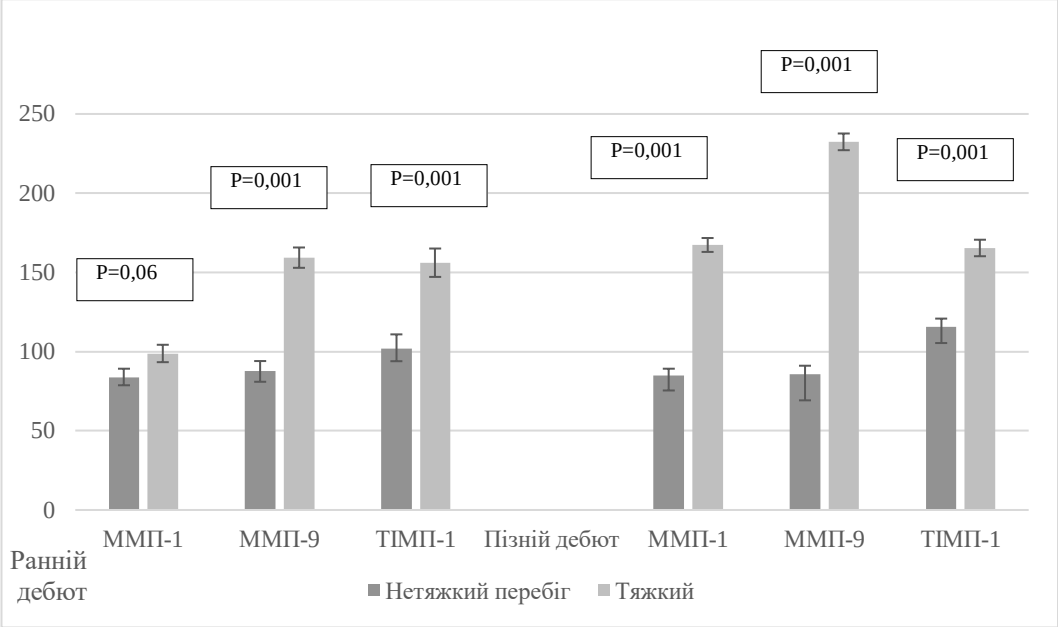


Рисунок 6.8. Вміст матриксних металопротеїназ та тканинного інгібітора матриксних протеїназ-1 у хворих на бронхіальну астму залежно від тяжкості перебігу та віку дебюту

У хворих на пізню БА, асоційовану із ожирінням, при тяжкому перебігу вміст ММП-1 та ММП-9 був вищим в 1,8 разу, а ТІМП-1 – в 1,4 разу порівняно із таким у хворих на ранню БА із ожирінням та тяжким перебігом.

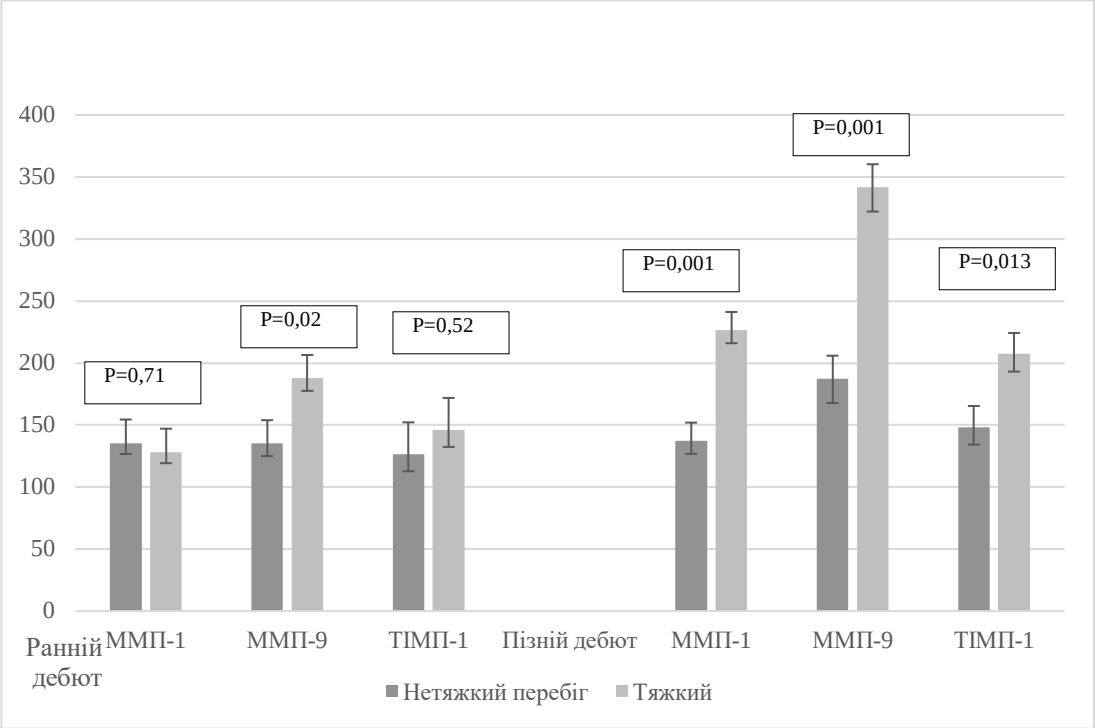


Рисунок 6.9. Вміст матриксних металопротеїназ та тканинного інгібітора матриксних протеїназ-1 у хворих на бронхіальну астму із ожирінням залежно від тяжкості перебігу

Це свідчить про вищу метало протеолітичну активність при тяжкому перебігу порівняно із нетяжким, а також – про збільшення активності металопротеїназ ММП-1 та ММП-9 за наявності ожиріння.

Висновки.

Встановлено вищий вміст ММП-1, -9 та ТІМП-1 у хворих на БА без урахування маси тіла та віку дебюту порівняно із практично здоровими; у хворих на БА із ожирінням без урахування віку дебюту порівняно із хворими з НМТ; у хворих на ранню та пізню БА, асоційовану із ожирінням, порівняно із таким у хворих із НМТ та ЗМТ; у хворих на БА із тривалістю захворювання більше 20 років порівняно із таким при меншій тривалості; за відсутності контролю захворювання порівняно із хворими з повним та частковим контролем; за наявності ожиріння у хворих на ранню та пізню БА порівняно із НМТ і ЗМТ; при пізньому дебюті БА, асоційованої із ожирінням, вміст ММП-1 у хворих на пізню БА, асоційовану із ожирінням, був вищим в 1,4 рази, ММП-9 – в 1,6 рази, а ТІМП-1 – в 1,3 рази порівняно із такими у хворих на

ранню БА із ожирінням; при тяжкому перебігу порівняно із нетяжким, у тому числі, – при ранньому та пізньому дебюті без урахування ІМТ; у хворих на пізню БА, асоційовану із ожирінням, при тяжкому перебігу вміст ММП-1, ММП-9 та ТІМП-1 був вірогідно вищим порівняно із таким у хворих на ранню БА із ожирінням та тяжким перебігом.

6.2. Дослідження вмісту трансформуючого фактора росту-β_1

Дослідження вмісту TGF-$ß_1$ у хворих на БА зумовлене тим, що він є плейотропним та багатофункціональним фактором росту, основним регулятором імунних реакцій, що спричиняють фіброз. Поряд із матриксними металопротеїназами та ТІМП-1, TGF-$ß_1$ відіграє ключову роль у запаленні, діє як сильний фактор хемоатракції, викликаючи накопичення макрофагів і гранулоцитів, і, як профібрознипй чинник [516]. TGF-$ß_1$ впливає на субепітеліальний фіброз ДШ шляхом збільшення осадження колагену I та III типів, фібронектину та протеогліканів, індукції диференціювання фібробластів в міофібробласти, посилення їх проліферації [380, 418, 514**]**. Відомо, що при ожирінні рівень прозапального та профіброзного TGF-β_1 зростає, що свідчить про роль даного чинника в патогенезі БА, пов'язаної з ожирінням [366]. Тому важливим, на нашу думку, є дослідження ролі TGF-β_1 у перебігу, контролі БА, зокрема, БА, асоційованої із ожирінням, з урахуванням віку дебюту.Результати нашого дослідження показують зростання вмісту TGF-β_1 у хворих на БА без урахування маси тіла та віку дебюту до (48,3 ± 1,08) пг/мл порівняно із практично здоровими особами (33,9 ± 1,01) пг/мл (p = 0,001). Результати вивчення вмісту TGF-β_1 з урахуванням ІМТ та віку дебюту БА наведено в табл. 6.8 і рис. 6.10.

Таблиця 6.8

Вміст трансформуючого фактора росту-β_1 у хворих на бронхіальну астму залежно від індексу маси тіла та віку дебюту (пг/мл)

Індекс маси тіла				
≤ 25, n = 152	> 25 < 30, n = 206	≥ 30, n = 195	p	F
48,5 ± 1,92	41,0 ± 1,39	55,8 ± 2,09	0,001	18,17
Ранній дебют				
54,9 ± 2,87	51,3 ± 2,31	70,3 ± 3,09	0,001	13,45
Пізній дебют				
40,4 ± 2,05	33,5 ± 1,37	40,6 ± 1,78	0,002	6,36

Примітки: p – достовірність відмінності трансформуючого фактора росту-β_1 між групами залежно від ІМТ.

Як бачимо із вищенаведеної таблиці, вміст TGF-β_1 був вищим у хворих на БА із НМТ, ЗМТ та ожирінням порівняно із контролем, але у хворих із коморбідністю БА-ожиріння він був вищим, ніж за наявності НМТ і ЗМТ (p = 0,001).

Аналіз умісту залежно від віку дебюту показав його вищий рівень у хворих на ранню БА порівняно із пізньою, як за наявності НМТ, так і ЗМТ і ожиріння. Максимальний рівень TGF-β_1 був у хворих на ранню БА, асоційовану із ожирінням. У хворих на ранню БА із НМТ та ЗМТ вміст був вірогідно вищий за такий у контролі (p < 0,05), але, з іншого боку, вірогідно нижчий за такий при ожирінні. Таким чином, вміст TGF-β_1 зростає при БА, особливо, при ранньому дебюті, а також залежить від маси тіла пацієнтів − є найвищим за наявності ожиріння.

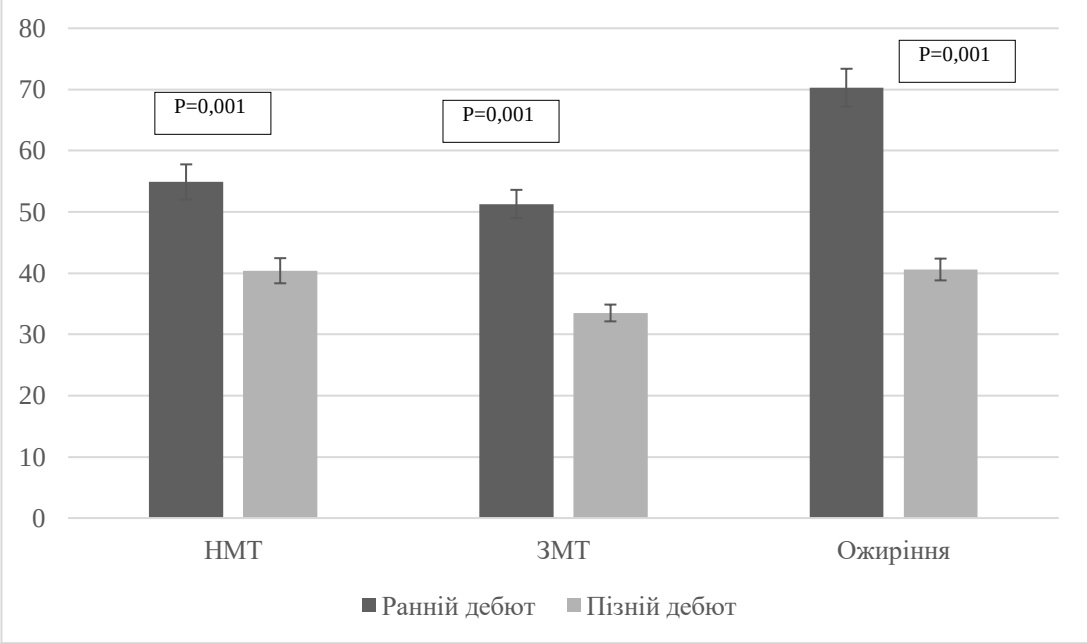


Рисунок 6.10. Вміст трансформуючого фактора росту-β_1 залежно від індексу маси тіла та віку дебюту.

Поряд з цим, проведено аналіз умісту TGF-β_1 залежно від тривалості БА з/без урахування віку дебюту БА та ІМТ, результати якого представлено в табл. 6.9., на рис. 6.11 і 6.12.

Таблиця 6.9

Вміст трансформуючого фактора росту-β_1 у хворих на бронхіальну астму залежно від тривалості захворювання

Тривалість, роки			p	F
10 ≤	> 10 < 20	≥ 20		
n = 135	n = 272	n = 146		
34,3 ± 1,76	48,4 ± 1,46	61,0 ± 2,08	0,001	45,09
Ранній дебют, n = 271				
10 ≤	> 10 < 20	≥ 20		
n = 45	n = 130	n = 96		
51,4 ± 4,05	57,0 ± 2,47	66,5 ± 2,74	0,004	5,53
Пізній дебют, n = 282				
10 ≤	> 10 < 20	≥ 20		
n = 90	n = 142	n = 50		
25,8 ± 0,72	40,5 ± 1,36	50,6 ± 2,44	0,001	55,97
Ранній дебют + ожиріння, n = 100				
10 ≤	> 10 < 20	≥ 20		
n = 23	n = 48	n = 29		
51,0 ± 5,66	69,7 ± 4,02	86,7 ± 5,65	0,001	10,08
Пізній дебют + ожиріння, n = 95				
10 ≤	> 10 < 20	≥ 20		
n = 32	n = 51	n = 12		
25,6 ± 0,69	45,9 ± 2,36	58,1 ± 3,41	0,001	34,95

Примітки: p – достовірність відмінності трансформуючого фактора росту-β_1 між групами залежно від тривалості перебігу.

Уміст TGF-β_1 у хворих на БА без урахування віку дебюту та маси тіла зростав по мірі збільшення тривалості захворювання та був вищим при тривалості 20 і більше років порівняно із таким при тривалості до 10 років та від 10 до 20 років (p = 0,001). При ранньому та пізньому дебюті БА без урахування маси тіла також спостерігалось збільшення вмісту TGF-β_1 по мірі

зростання тривалості захворювання. Причому, вміст TGF-β_1 був вищим у хворих на ранню БА з тривалістю більше 20 років порівняно із такою у хворих на пізню БА. За наявності ожиріння у хворих на БА із різним віком дебюту також спостерігалось зростання вмісту TGF-β_1 по мірі збільшення тривалості захворювання, але слід зазначити, що у хворих на ранню БА при тривалості БА до 10 років його рівень перевищував вдвічі, при тривалості від 10 до 20 років та більше 20 років – в 1,5 разу даний показник у хворих на пізню БА із ожирінням з аналогічною тривалістю. Це свідчить про те, що рівень TGF-β_1 зростає у хворих на БА по мірі збільшення її тривалості; є вищим при ожирінні, як при ранньому, так і пізньому дебюті, але у хворих на ранню БА вірогідно вищий порівняно із таким при пізній БА.

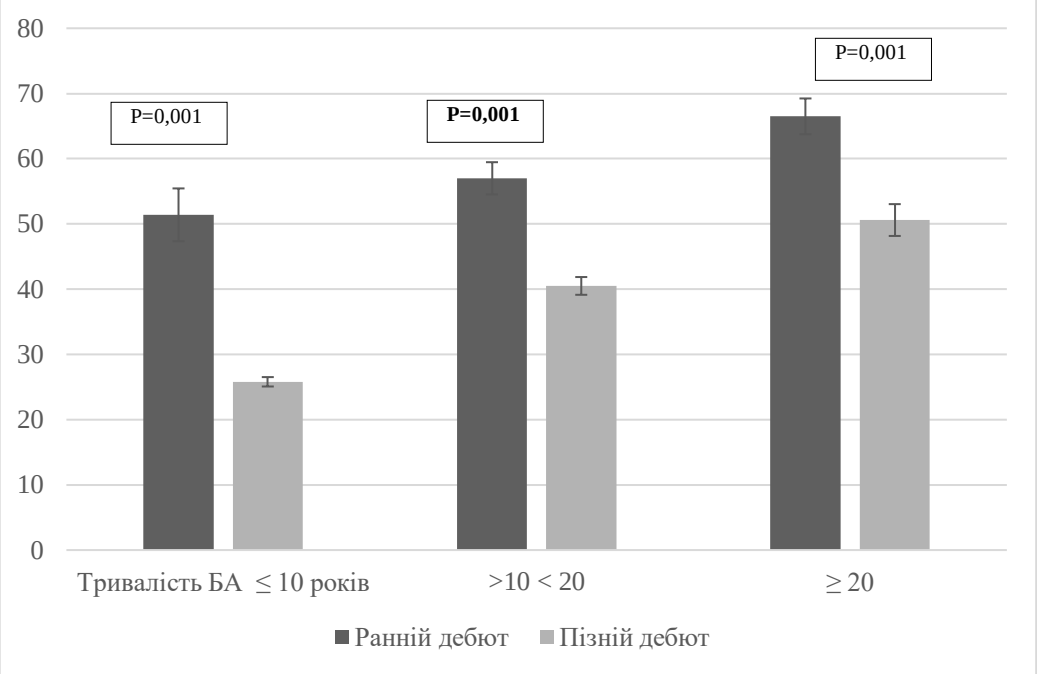


Рисунок 6.11. Вміст трансформуючого фактора росту-β_1 залежно від тривалості бронхіальної астми та віку дебюту.

Результати дослідження сироваткової концентрації TGF-β_1 залежно від тяжкості перебігу БА, а також – з урахуванням віку дебюту та коморбідності з ожирінням, представлено в табл. 6.10.

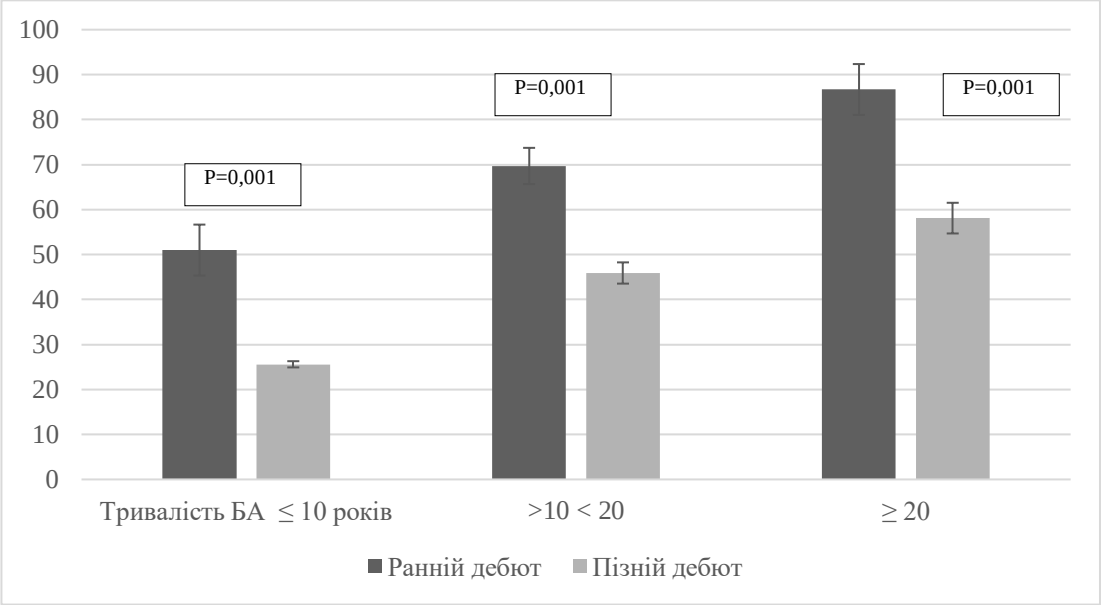


Рисунок 6.12. Вміст трансформуючого фактора росту-β_1 залежно від тривалості бронхіальної астми із ожирінням та віку дебюту.

Таблиця 6.10.

Уміст трансформуючого фактора росту-β_1 залежно від тяжкості перебігу бронхіальної астми

Перебіг		p	F
нетяжкий, n = 263	тяжкий, n = 290		
37,0 ± 1,05	58,5 ± 1,61	0,001	119,6
Ранній дебют, n = 271			
нетяжкий, n = 91	тяжкий, n = 180		
39,7 ± 1,97	69,4 ± 1,98	0,001	91,2
Пізній дебют, n = 282			
нетяжкий, n = 172	тяжкий, n = 110		
35,7 ± 1,21	40,6 ± 1,66	0,016	5,91
Ранній дебют + ожиріння, n = 100			
нетяжкий, n = 20	тяжкий, n = 80		
40,2 ± 5,49	77,8 ± 3,11	0,001	30,7
Пізній дебют + ожиріння, n = 95			
нетяжкий, n = 32	тяжкий, n = 63		
39,7 ± 3,16	41,1 ± 2,17	0,71	0,14

Уміст TGF-β_1 в сироватці крові був більшим у хворих на БА із тяжким перебігом порівняно із таким при нетяжкому перебігу (p = 0,001), як при ранньому (p = 0,001), так і пізньому (p = 0,016) дебюті. Урахування віку дебюту показало, що вміст TGF-β_1 у хворих на ранню БА із тяжким перебігом був в 1,7 разу вищий порівняно із таким у хворих на пізню БА, а за наявності нетяжкого перебігу не відрізнявся у хворих на БА із різним віком дебюту (рис. 6.13).

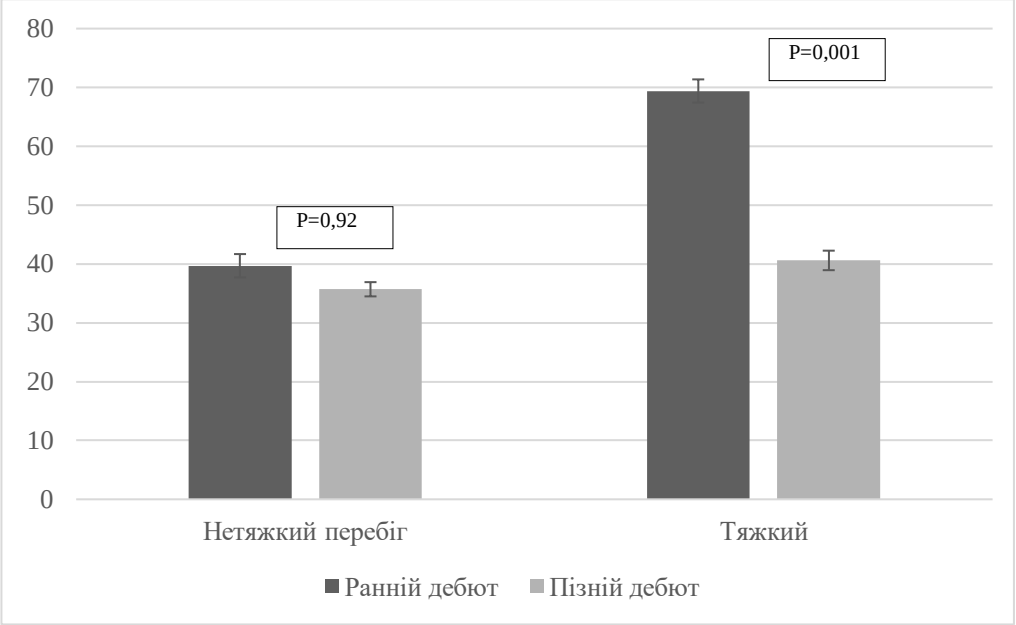


Рисунок 6.13. Вміст трансформуючого фактора росту-β_1 залежно від тяжкості бронхіальної астми та віку дебюту.

Дослідження концентрації TGF-β_1 у хворих на БА, асоційовану із ожирінням, залежно від тяжкості перебігу та віку дебюту показало вірогідно вищий її рівень у хворих на ранню БА із ожирінням і тяжким перебігом порівняно із нетяжким (p = 0,001) (рис. 6.14). У хворих на пізню БА із ожирінням виявлено відсутність вірогідної відмінності за рівнем TGF-β_1 залежно від тяжкості перебігу (p = 0,71). Слід зазначити, що вміст TGF-β_1 у хворих на ранню БА із ожирінням та тяжким перебігом в 1,9 разу перевищував аналогічний показник у хворих на пізню БА із ожирінням і тяжким перебігом.

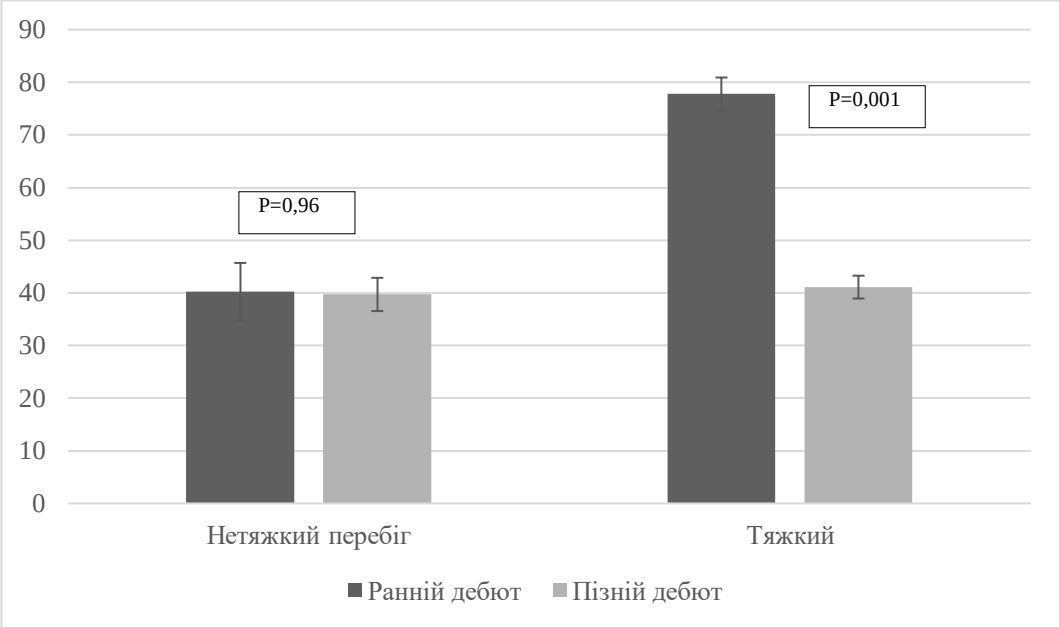


Рисунок 6.14. Вміст трансформуючого фактора росту-β_1 залежно від тяжкості перебігу бронхіальної астми із ожирінням та віку дебюту.

Дослідження вмісту TGF-β_1 залежно від рівня контролю БА уцілому, а також – з урахуванням віку її дебюту та наявності ожиріння показало результати, які наведені в табл. 6.11., на рис. 6.15. і 6.16.

Таблиця 6.11

Уміст трансформуючого фактора росту-β_1 залежно від рівня контролю бронхіальної астми з урахуванням віку дебюту та маси тіла

Рівень контролю			p	F
повний, n = 189	частковий,n =162	відсутній, n = 202		
1	2	3	4	5
37,5 ± 1,33	51,7 ± 2,02	55,6 ± 1,93	0,001	29,8
Ранній дебют, n = 271				
повний, n =60	частковий, n = 94	відсутній, n =117		
42,3 ± 2,86	60,2 ± 2,87	67,6 ± 2,51	0,001	18,3
Пізній дебют, n = 282				
повний, n = 129	частковий, n = 68	відсутній, n = 85		
35,3 ± 1,39	40,0 ± 2,03	39,1 ± 1,89	0,09	2,38

Продовження таблиці 6.11				
1	2	3	4	5
Ранній дебют + ожиріння, n = 100				
повний, n =12	частковий, n = 34	відсутній, n = 54		
72,3 ± 8,79	65,7 ± 5,65	72,7 ± 4,09	0,58	0,55
Пізній дебют + ожиріння, n = 95				
повний, n = 5	частковий, n = 35	відсутній, n = 55		
47,2 ± 9,09	37,5 ± 2,52	41,9 ± 2,51	0,34	1,08

Примітки: p – достовірність відмінності трансформуючого фактора росту-β_1 між групами залежно від рівня контролю.

Уміст TGF-β_1 в сироватці крові був підвищеним у хворих на частковоконтрольовану та неконтрольовану БА (без урахування віку дебюту та наявності ожиріння) порівняно із контрольованою (p = 0,001). Урахування віку дебюту БА показало, що у хворих із раннім дебютом вміст TGF-β_1 зростав по мірі зменшення рівня контролю та був вищим в 1,6 разу за відсутності контролю порівняно із таким у хворих із повним контролем. Вміст TGF-β_1 у хворих на неконтрольовану ранню БА був в 1,7 разу вищим порівняно із таким у хворих на пізню неконтрольовану БА. За наявності пізньої БА не виявлено вірогідної відмінності за вмістом TGF-β_1 залежно від рівня контролю (p = 0,09).

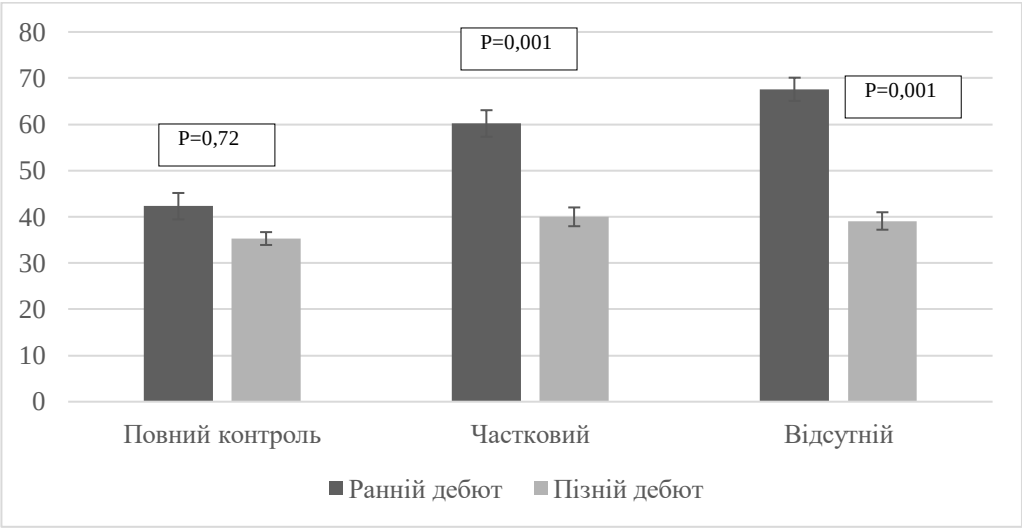


Рисунок 6.15. Вміст трансформуючого фактора росту-β_1 залежно від контролю бронхіальної астми та віку дебюту.

У пацієнтів із ранньою БА, асоційованою із ожирінням, контрольованою, частково контрольованою та неконтрольованою виявлено підвищення вмісту TGF-β_1 порівняно із групою контролю, але він не відрізнявся залежно від рівня в групі контролю (p = 0,58). У хворих на пізню БА із ожирінням також не виявлено відмінності за вмістом TGF-β_1 залежно від рівня контролю (p = 0,34). У той же час, рівні TGF-β_1 у хворих на ранню БА, асоційовану із ожирінням, із повним, частковим і відсутнім контролем були вірогідно вищі за такі у хворих на пізню БА із ожирінням.

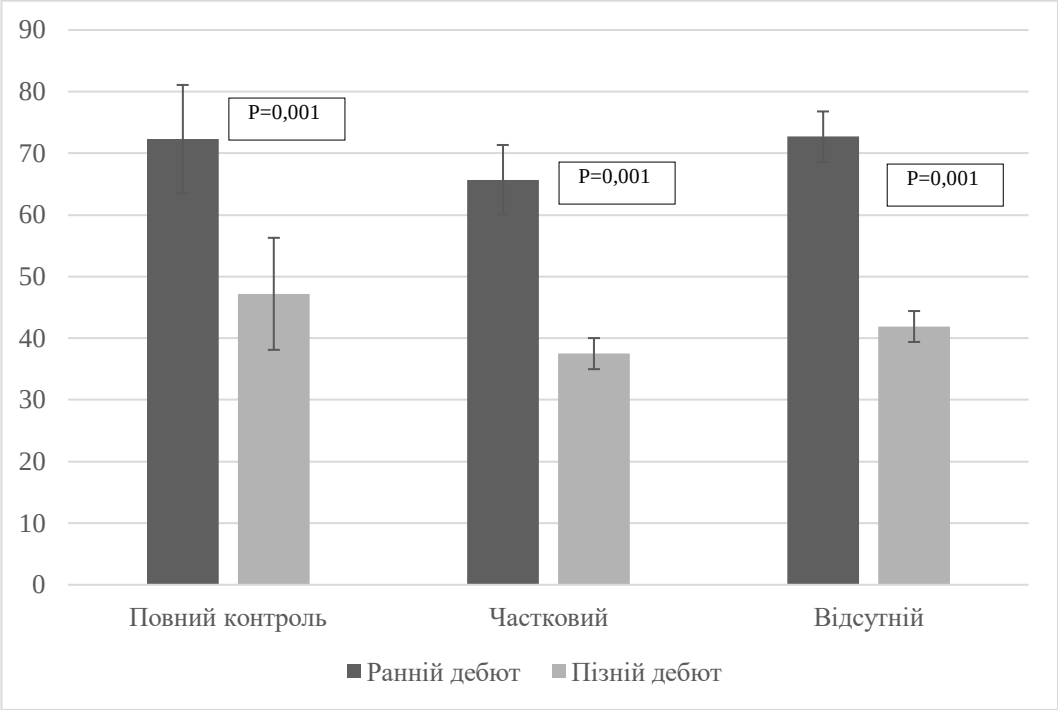


Рисунок 6.16. Вміст трансформуючого фактора росту-β_1 залежно від контролю бронхіальної астми із ожирінням та віку дебюту.

Висновки. Рівень TGF-β_1 у хворих на БА був вищим порівняно із практично здоровими особами; у хворих на БА із ожирінням порівняно із таким за наявності НМТ і ЗМТ; у хворих на ранню БА з НМТ, ЗМТ та ожирінням порівняно із таким при пізній. Рівень TGF-β_1 зростав у хворих на БА у міру збільшення її тривалості; ІМТ, втрати контролю, як при ранньому, так і пізньому дебюті, при цьому, у хворих на ранню БА був вірогідно вищий порівняно із таким при пізній БА. Вміст TGF-β_1 вірогідно вищий у хворих на ранню та пізню БА із ожирінням і тяжким перебігом порівняно із нетяжким, а

у хворих на ранню БА із ожирінням та тяжким перебігом у 1,9 раза перевищував аналогічний показник у хворих на пізню БА із ожирінням і тяжким перебігом. Вміст TGF-β_1 у хворих на неконтрольовану ранню БА був у 1,7 раза вищим порівняно із таким у хворих на пізню. Відсутня відмінність за рівнем TGF-β_1 у хворих на пізню БА із ожирінням залежно від тяжкості перебігу, у пацієнтів із ранньою та пізньою БА із ожирінням залежно від рівня контролю. Рівні TGF-β_1 у хворих на ранню БА із ожирінням із повним, частковим і відсутнім контролем були вірогідно вищі за такі у хворих на пізню БА із ожирінням.

6.3. Оцінка вмісту вітаміну D у сироватці крові хворих на бронхіальну астму

Відомо, що, як ожиріння, так і дефіцит вітаміну D, пов’язані з посиленням симптомів БА у дітей і дорослих [119, 120, 547]. Ожиріння асоціює із збільшенням вмісту прозапальних медіаторів (С-РБ, ФНП-α, TGF-β, лептин, ІЛ-6, тощо), а також – із зниженням рівня вітаміну D, який є плейотропним медітором [38, 43, 184]. Дефіцит вітаміну D тісно пов'язаний із ожирінням і може сприяти посиленню ГРБ, вираженості клінічних симптомів та розвитку фіброзу легень [115, 184, 365, 377]. Це і зумовило інтерес до вивчення цієї проблеми, зокрема, аналізу зв'язку між рівнем вітаміну D та тривалістю БА, тяжкістю перебігу, рівнем контролю, ІМТ, ФЗД, частотою ускладнень.

Дослідження вмісту вітаміну D у хворих на БА (n = 553) без урахування віку дебюту та ІМТ показало вірогідне зниження його рівня (31,9 ± 0,62 нг/мл) порівняно із практично здоровими особами (43,1 ± 1,04 нг/мл) (p = 0,001). Це свідчить про недостатній рівень вітаміну D у хворих на БА.

Зважаючи на те, що ожиріння асоційоване із дефіцитом вітаміну D, механізмами зниження якого є підвищена секвестрація та розподіл у великій масі жирової тканини [184, 414], ми дослідили його вміст залежно від ІМТ. Встановлено зниження вмісту вітаміну D у хворих на БА із НМТ і ЗМТ до (35,1 ± 1,25) та (35,9 ± 0,96) нг/мл, а у хворих на БА із ожирінням – до (25,1 ± 0,83) нг/мл, що свідчить про зв'язок між ІМТ хворих на БА та вмістом вітаміну D.

Аналіз вмісту вітаміну D у хворих на БА залежно від віку дебюту показав, що він був вірогідно нижчим у хворих на БА із раннім дебютом (27,1 ± 0,86 нг/мл) порівняно із таким у хворих на пізню БА (36,4 ± 0,78 нг/мл) (p = 0,001).

Результати дослідження вмісту вітаміну D залежно не лише від ІМТ, а й віку дебюту БА, представлено в табл. 6.12.

Таблиця 6.12

Вміст вітаміну D у хворих на бронхіальну астму залежно від віку дебюту та індексу маси тіла, нг/мл

	Індекс маси тіла				
	≤ 25, n = 84	> 25 < 30, n = 87	≥ 30, n = 100	p	F
Ранній дебют	29,2 ± 1,71	27,7 ± 1,31	24,9 ± 1,43	0,11	2,23
	≤ 25, n = 68	> 25 < 30, n =119	≥ 30, n = 95	p	F
Пізній дебют	42,5 ± 1,42	41,8 ± 1,08	25,3 ± 0,81	0,001	78,2

Примітки: p – достовірність відмінності вмісту вітаміну Д між групами залежно від ІМТ.

Встановлено, що у пацієнтів із раннім дебютом БА із НМТ, ЗМТ та ожирінням рівень вітаміну D нижчий порівняно із контролем (43,1 ± 1,04 нг/мл). Вміст вітаміну D був зниженим і вірогідно не відрізнявся залежно від ІМТ (p = 0,11) у хворих на ранню БА. У хворих на пізню БА виявлено, що за наявності НМТ і ЗМТ вміст вітаміну D не відрізнявся від показника контролю, а за наявності ожиріння – був вірогідно нижчим порівняно із контролем і з таким у хворих з НМТ і ЗМТ (p = 0,001). Таким чином, БА із раннім дебютом асоційована із зниженим рівнем вітаміну D незалежно від ІМТ пацієнтів, а пізня БА із ожирінням – із зниженням вмісту вітаміну D у хворих із ожирінням (рис. 6.17).

Досліджено вміст вітаміну D у хворих на БА залежно від її тривалості, результати чого наведені в табл. 6.3.2. Вміст вітаміну D у хворих на БА без урахування віку дебюту та ІМТ знижувався по мірі збільшення тривалості БА і був нижчим у хворих на БА із тривалістю більше 20 років порівняно із таким при тривалості від 10 до 20 років та менше 10 років (p = 0,001).

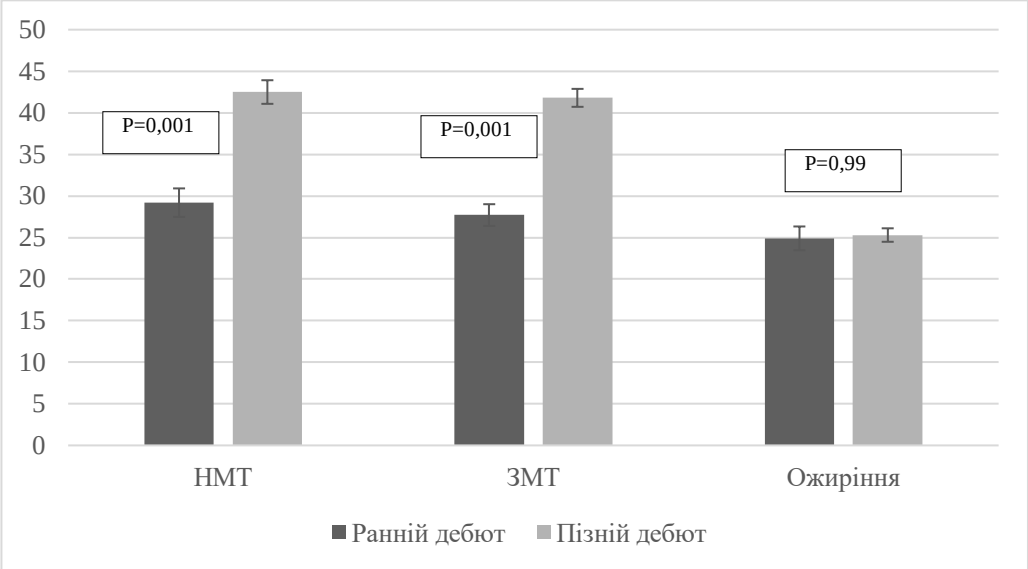


Рисунок 6.17. Вміст вітаміну D у хворих на бронхіальну астму залежно від віку дебюту та індексу маси тіла.

Таблиця 6.13

Вміст вітаміну D у хворих на бронхіальну астму залежно від тривалості захворювання, нг/мл

Тривалість, роки			p	F
10 ≤	> 10 < 20	≥ 20		
n = 135	n = 272	n = 146		
1	2	3	4	5
37,7 ± 1,15	31,8 ± 0,84	26,6 ± 1,20	0,001	22,3
Ранній дебют, n = 271				
10 ≤	> 10 < 20	≥ 20		
n = 45	n = 130	n = 96		
34,2 ± 2,03	28,2 ± 1,26	22,4 ± 1,28	0,001	12,5
Пізній дебют, n = 282				
10 ≤	> 10 < 20	≥ 20		
n = 90	n = 142	n = 50		
39,4 ± 1,37	35,1 ± 1,06	34,8 ± 2,07	0,03	3,49
Ранній дебют + ожиріння, n = 100				
10 ≤	> 10 < 20	≥ 20		
n = 23	n = 48	n = 29		
35,2 ± 3,08	25,1 ± 1,98	16,3 ± 1,55	0,001	14,4

Продовження таблиці 6.13				
1	2	3	4	5
Пізній дебют + ожиріння, n = 95				
10 ≤	> 10 < 20	≥ 20		
n = 32	n = 51	n = 12		
28,4 ± 1,35	24,3 ± 1,01	21,4 ± 2,42	0,01	4,86

Примітки: p – достовірність відмінності вмісту вітаміну Д між групами залежно від тривалості БА.

Урахування віку дебюту показало зниження вмісту вітаміну D по мірі збільшення тривалості ранньої та пізньої БА, але у хворих на ранню БА при її тривалості більше 20 років він був в 1,6 рази нижчий порівняно із таким у хворих на пізню БА (рис. 6.18). Аналогічну закономірність виявлено у хворих на БА із ожирінням. Мінімальний рівень вітаміну D був у хворих на ранню БА із ожирінням та її тривалістю більше 20 років (рис. 6.19).

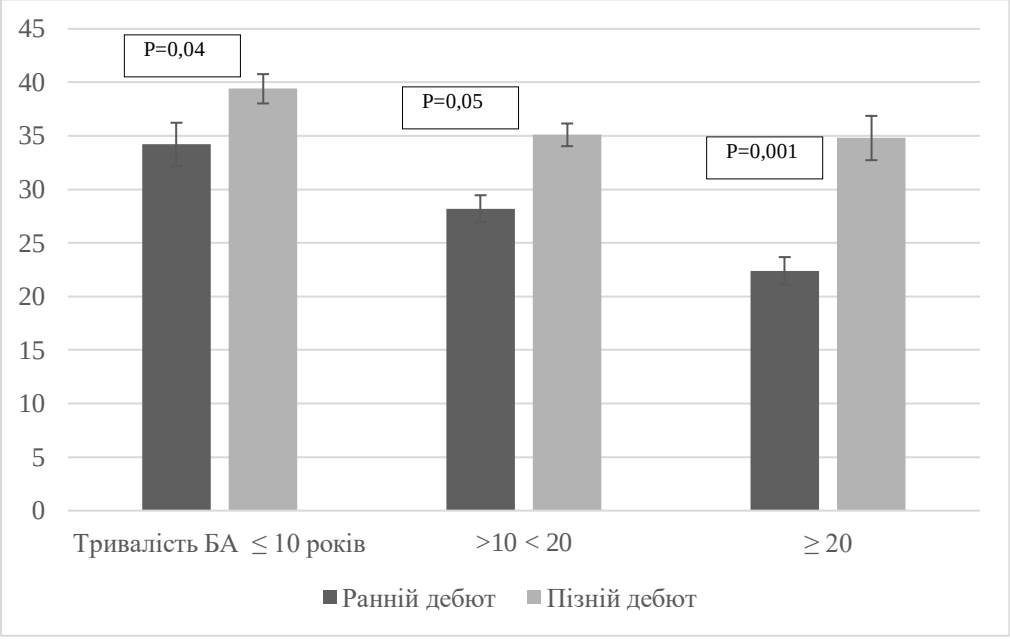


Рисунок 6.18. Вміст вітаміну D у хворих на бронхіальну астму залежно від тривалості з урахуванням віку дебюту.

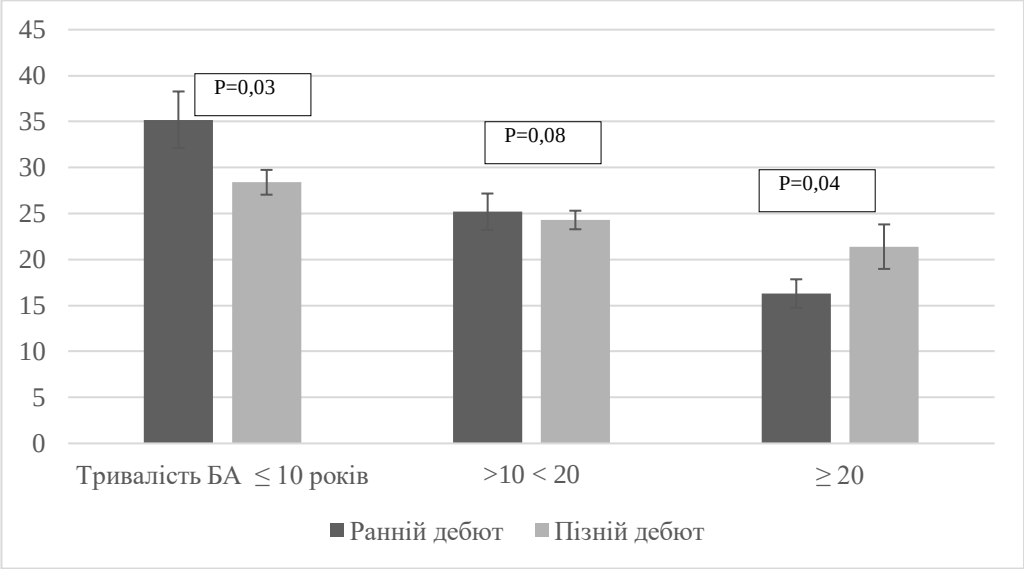


Рисунок 6.19. Вміст вітаміну D у хворих на бронхіальну астму з ожирінням залежно від тривалості з урахуванням віку дебюту.

Результати дослідження вітаміну D залежно від тяжкості перебігу БА з урахуванням віку дебюту та наявності ожиріння представлено в табл. 6.14.

Таблиця 6.14

Вміст вітаміну D залежно від тяжкості перебігу бронхіальної астми, нг/мл

Перебіг		p	F
нетяжкий, n = 263	тяжкий, n = 290		
39,8 ± 0,78	24,7 ± 0,71	0,001	207,3
Ранній дебют, n = 271			
нетяжкий, n = 91	тяжкий, n = 180		
33,1 ± 1,34	24,1 ± 1,04	0,001	26,3
Пізній дебют, n = 282			
нетяжкий, n = 172	тяжкий, n = 110		
43,4 ± 0,85	25,6 ± 0,76	0,001	211,7
Ранній дебют + ожиріння, n = 100			
нетяжкий, n = 20	тяжкий, n = 80		
28,8 ± 3,06	23,9 ± 1,61	0,18	1,86
Пізній дебют + ожиріння, n = 95			
нетяжкий, n = 32	тяжкий, n = 63		
32,1 ± 1,18	21,9 ± 0,74	0,001	59,3

Вміст вітаміну D був нижчим у хворих на БА із тяжким перебігом без урахування віку дебюту та супровідного ожиріння порівняно із нетяжким (p = 0,001). У хворих на ранню (p = 0,001) та пізню (p = 0,001) БА без урахування маси тіла також виявлено аналогічну закономірність: нижчі рівні вітаміну D при тяжкому перебігу порівняно із нетяжким. За наявності ожиріння у хворих на ранню БА із нетяжким і тяжким перебігом вміст вітаміну D був нижчим в 1,5 та 1,8 разу порівняно із контролем, але вірогідно не відрізнявся залежно від тяжкості перебігу (p = 0,18). У хворих на пізню БА виявлено вірогідно нижчий рівень вітаміну D за наявності тяжкого перебігу порівняно із нетяжким (p = 0,001). Вміст вітаміну D між хворими на ранню та пізню БА із ожирінням із різною тяжкістю перебігу вірогідно не відрізнявся. Дослідження вмісту вітаміну D залежно від рівня контролю БА уцілому з урахуванням віку її дебюту та наявності ожиріння показало результати, які наведені в табл. 6.15, на рис. 6.19 і 6.20.

Таблиця 6.15

Вміст вітаміну D залежно від рівня контролю бронхіальної астми, віку дебюту та маси тіла, нг/мл

Рівень контролю			p	F
повний, n = 189	частковий, n = 162	відсутній, n = 202		
1	2	3	4	5
42,4 ± 0,91	27,9 ± 1,03	25,2 ± 0,80	0,001	108,1
Ранній дебют, n = 271				
повний, n =60	частковий, n = 94	відсутній, n = 117		
35,3 ± 1,69	25,9 ± 1,56	23,9 ± 1,13	0,001	14,6
Пізній дебют, n = 282				
повний, n =129	частковий, n = 68	відсутній, n = 85		
45,7 ± 0,94	30,6 ± 1,09	26,9 ± 1,07	0,001	104,5
Ранній дебют + ожиріння, n = 100				
повний, n =12	частковий, n = 34	відсутній, n = 54		

Продовження таблиці 6.15				
1	2	3	4	5
24,2 ± 4,56	27,3 ± 2,62	23,5 ± 1,81	0,48	0,75
Пізній дебют + ожиріння, n = 95				
повний, n =5	частковий, n = 35	відсутній, n = 55		
31,0 ± 4,28	27,8 ± 1,34	23,3 ± 0,93	0,006	5,45

Примітки: p – достовірність відмінності вмісту вітаміну Д між групами залежно від рівня контролю.

Вміст вітаміну D у хворих на БА без урахування віку початку та наявності ожиріння був вірогідно нижчим за часткового і відсутнього контролю порівняно із повним (p = 0,001). Аналогічні зміни спостерігались у хворих на ранню (p = 0,001) та пізню (p = 0,001) БА без урахування маси тіла залежно від тяжкості перебігу. У хворих на ранню БА із ожирінням вміст вітаміну D був вірогідно нижчий порівняно із контролем, але не відрізнявся залежно від рівня контролю (p = 0,48), а при пізній БА із ожирінням вірогідно нижчий рівень був при відсутньому контролі БА.

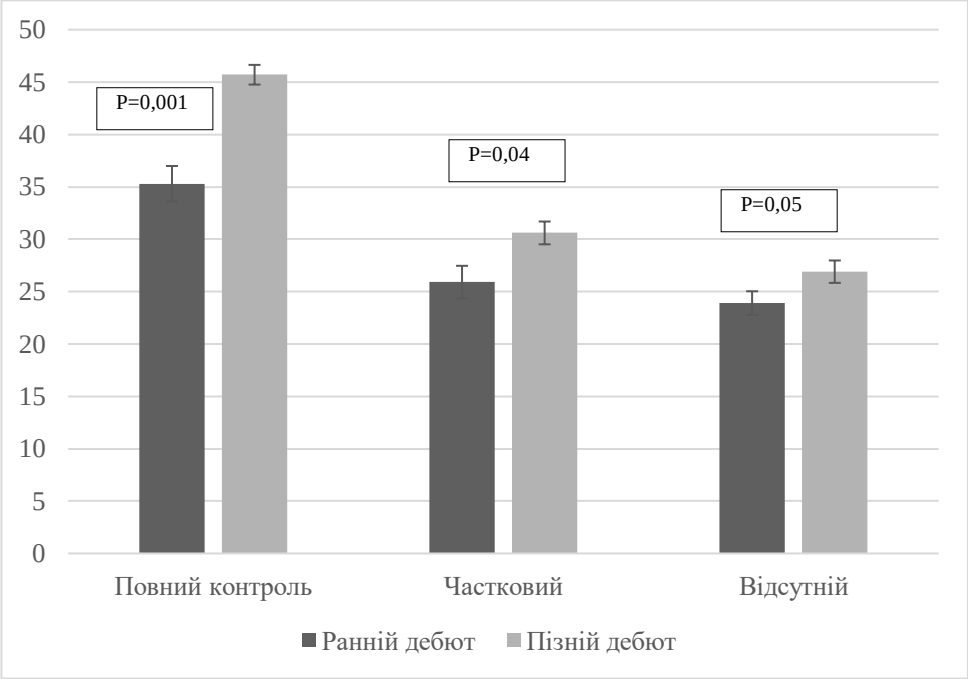


Рисунок 6.19. Вміст вітаміну D у хворих на бронхіальну астму залежно від рівня контролю та віку дебюту.

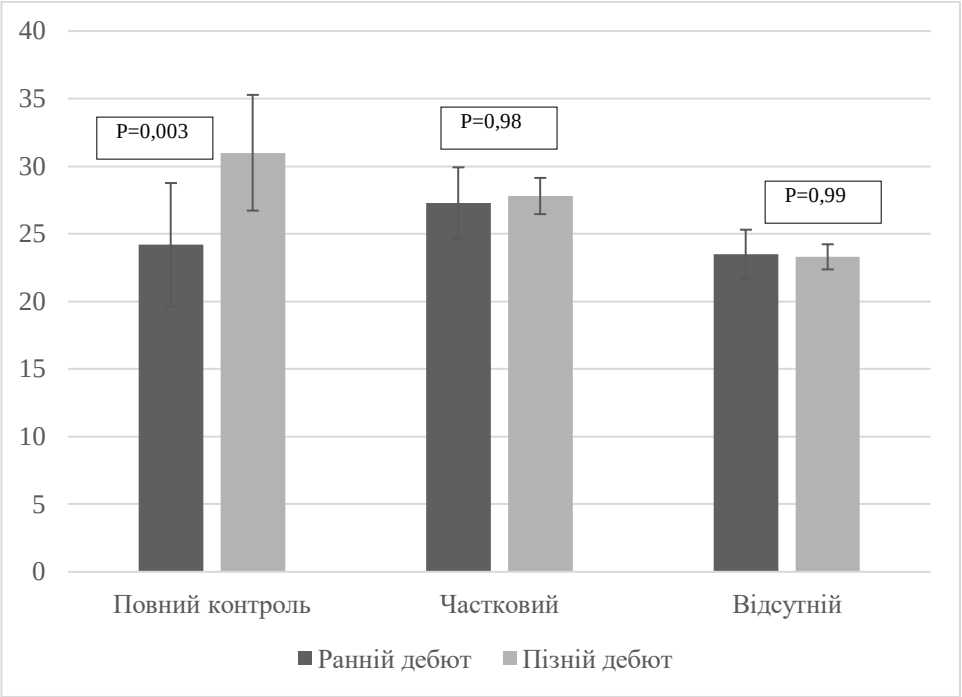


Рисунок 6.20. Вміст вітаміну D у хворих на бронхіальну астму з ожирінням залежно від рівня контролю та віку дебюту.

Висновки. Встановлено нижчий вміст вітаміну D: у хворих на БА порівняно із контрольною групою; у хворих на БА із ожирінням порівняно із контрольною групою та із хворими на БА із НМТ і ЗМТ; у хворих на ранню БА порівняно із пізньою; при тривалості більше 20 років порівняно із меншою; при тяжкому перебігу порівняно із нетяжким; при відсутньому контролі порівняно із повним; у хворих на ранню БА із ожирінням порівняно із контролем, який не відрізнявся залежно від рівня контролю, при відсутньому контролі у хворих на пізню БА із ожирінням порівняно із частковим та повним.

Основні положення даного розділу дисертації висвітлено в таких публікаціях:

1. Качковська ВВ, Ковчун АВ, Бондаркова АМ, Приступа ЛН. Трансформувальний фактор росту-β_1 у хворих на бронхіальну астму: патогенетичні, клінічні та терапевтичні аспекти (огляд літератури та власні результати дослідження). Астма та алергія. 2021;2:34-42. doi: 10.31655/2307-3373-2021-2-34-42.

5. Качковська ВВ, Приступа ЛН. Вміст матриксної металопротеїнази-1, -9 та тканинного інгібітора матриксних металопротеїназ-1 у хворих на бронхіальну астму й ожиріння. Pathologia [Інтернет]. 2023 Груд 22;20(3):238-42. Доступно на: http://pat.zsmu.edu.ua/article/view/291212 doi: 10.14739/2310-1237.2023.3.291212.
6. Качковська ВВ. Вміст вітаміну D у хворих на бронхіальну астму залежно від індексу маси тіла та віку дебюту захворювання. Астма та алергія. 2023;4:38-43. doi: 10.31655/2307-3373-2023-4-38-43.
7. Качковська ВВ. Вміст трансформуючого фактора росту-β_1 у хворих на бронхіальну астму залежно від індексу маси тіла та віку дебюту. ЗКЕМ [Інтернет]. 2023 Груд 19;4:81-7. Доступно на: https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/zdobutky-eks-med/article/view/14302 doi: 10.11603/1811-2471.2023.v.i4.14302.
8. Качковська ВВ. Матриксні металопротеїнази як маркери ремоделювання дихальних шляхів і потенційна терапевтична мішень у хворих на бронхіальну астму. East Ukr Med J [Інтернет]. 2021;9(2):174-88. Доступно на: https://eumj.med.sumdu.edu.ua/index.php/journal/article/view/180 doi: 10.21272/eumj.2021;9(2):174-188.

РОЗДІЛ 7. ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОГО КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ, ПОЄДНАНУ ІЗ ОЖИРІННЯМ

7.1. Клінічна ефективність базисного лікування бронхіальної астми, асоційованої із ожирінням, залежно від віку дебюту

Як продемонстрували результати попереднього аналізу рівня контролю у хворих на БА із ожирінням, у 12 (12,0 %) пацієнтів із раннім дебютом та у 5 (5,3 %) із пізнім був повний контроль захворювання. Тому на даному етапі дослідження відібрано 88 пацієнтів із раннім дебютом БА, які потребували корекції лікування, та серед яких було 34 хворих (38,6 %) із частковим контролем та 54 (61,4 %) хворих із відсутнім контролем. У хворих на БА із ожирінням та пізнім дебютом відібрано 90 хворих, серед яких 35 (38,9 %) мали частковий контроль та 55 (61,1 %) хворих із неконтрольованим перебігом. Всім 178 хворим із частковим та відсутнім контролем БА проведено детальний тренінг щодо техніки користування інгаляторами та підвищено дозу іГК та оцінку контролю через 4 тижні (табл. 7.1.).

Таблиця 7.1

Контроль ранньої та пізньої бронхіальної астми із ожирінням в динаміці лікування

Рівень контролю до лікування	Ранній дебют, n = 88		Пізній дебют, n = 90	
	n	%	n	%
Частковий	34	38,6	35	38,9
Відсутній	54	61,4	55	61,1
Рівень контролю після лікування	Ранній дебют, n = 88		Пізній дебют, n = 90	
	n	%	n	%
Повний	23	26,1	22	24,4
Частковий+Відсутній	65	73,9	68	75,6

Як бачимо в табл. 7.1, повного контролю досягли лише кожен четвертий хворий на БА із ожирінням, як з раннім, так і з пізнім дебютом захворювання.

Аналіз рівня контролю БА, асоційованої із ожирінням, залежно від віку дебюту в динаміці лікування наведено в табл. 7.2.

Таблиця 7.2

Контроль бронхіальної астми із ожирінням залежно від віку дебюту в динаміці лікування

	Загальна кількість, n = 178	Рання, n = 88	Пізня, n = 90	p^2
До лікування	2,2 (0,8 – 4,6)	2,35 (1,0 – 4,0)	2,08 (0,8 – 4,6)	0,12
Після лікування	2,07 (0,2 – 4,2)	2,23 (0,2 – 4,2)	1,91 (0,4 – 4,2)	0,017
p^1	0,001	0,003	0,008	

Примітки:

1. p^1 – вірогідність відмінності показників у хворих однієї групи до модифікації лікування та через 4 тижні;
2. p^2 – вірогідність відмінності показників у хворих БА із раннім і пізнім дебютом до модифікації лікування і через 4 тижні.

Як бачимо з отриманих результатів, у хворих на БА із раннім і пізнім дебютом відмічається позитивна динаміка щодо контролю захворювання. У хворих обох груп вірогідно підвищувався рівень контролю, а у хворих на пізню БА він був вірогідно вищим порівняно із таким у хворих на ранню БА ($p = 0,017$).

Аналіз показників ФЗД представлено в табл. 7.3.

Таблиця 7.3

Функція зовнішнього дихання у хворих на бронхіальну астму

Показники	Ранній дебют, n = 88	Пізній дебют, n = 90	p^2
$ОФВ_1$,%, до лікування	50,3 ± 1,56	50,6 ± 2,11	0,913
після лікування	59,1 ± 1,31	57,3 ± 1,15	0,208
p^1	0,001	0,001	p^2
ФЖЄЛ, %, до лікування	75,8 ± 1,73	72,3 ± 2,19	0,236
після лікування	77,8 ± 1,55	77,6 ± 1,53	0,642
p^1	0,001	0,001	
$ОФВ_1$/ЖЄЛ, до лікування	59,8 ± 1,12	53,2 ± 1,96	0,001
після лікування	68,6 ± 2,08	59,58 ± 2, 26	0,001
p^1	0,041	0,054	
$\Delta ОФВ_1$,%, до лікування	13,4 ± 0,24	12,9 ± 0,31	0,230
після лікування	14,8 ± 0,36	13,26 ± 0,39	0,005
p^1	0,001	0,074	

Примітки:

1. p^1 – вірогідність відмінності показників у хворих однієї групи до модифікації лікування та через 4 тижні;

2. p^2 – вірогідність відмінності показників у хворих на БА із раннім і пізнім дебютом до модифікації лікування і через 4 тижні.

Корекція лікування згідно існуючих рекомендацій сприяла покращенню показників ФЗД у хворих на БА із ожирінням і різним віком дебюту. Так, до корекції лікування $ОФВ_1$ та ФЖЄЛ у хворих обох груп вірогідно не відрізнялись (всі p більше 0,05), а через 4 тижні вірогідно зростали (p = 0,001). Показник індексу Тіффно зростав вірогідно лише у хворих на

ранню БА, а у хворих на пізню спостерігалась лише тенденція до зростання. Приріст $ОФВ_1$ також вірогідно зростав лише при ранній БА.

Таким чином, після корекції лікування для подальшого дослідження залишилось 65 хворих на ранню БА з ожирінням (I група) та 68 хворих на пізню БА (II група), які не досягли повного контролю та потребували модифікації лікування.

7.2. Оцінка вмісту маркерів ремоделювання, вітаміну D та клінічної ефективності комплексного лікування у хворих на ранню бронхіальну астму із ожирінням

Останній мета-аналіз Thompson C.A. (2021) показав, що пацієнти із коморбідністю БА-ожиріння мали вищу потребу в прийомі базисних препаратів [475]. Проте, незважаючи на частіше вживання високих доз іГК [207, 305, 470], спостерігалась нижча ймовірність досягнення контролю [142, 487] та менша його тривалість порівняно з такою у пацієнтів з НМТ [220]. Частковим поясненням цьому може бути вища активність запального процесу [45], нейтрофільне запалення [141, 146, 386, 475, 520], а також – вищі показники маркерів ремоделювання [471, 548]. Низкою досліджень показано, що ГК впливають, як на запальні процеси, так і на процеси ремоделювання ДШ при БА, хоча їх вплив на ЕЦМ, вміст ММП, ТІМП і TGF-β_1 мало виражений [81] та залишається до кінця незрозумілим. Зважаючи на це та відсутність таргетної спеціальної фармакотерапії для фенотипу БА-ожиріння, пацієнтам із даною коморбідністю рекомендовано іГК і бронходилататори, хоча їх ефективність нижча або відсутня [207, 305, 470, 475]. На даний час також не існує фармакологічних методів гальмування процесів ремоделювання ДШ [198], що диктує актуальність та необхідність пошуку патогенетично обґрунтованих препаратів, які б могли доповнити обмежений вплив базисної терапії на процеси ремоделювання та забезпечили вищу ефективність лікування. У якості саме таких препаратів ми розглянули статини, які здатні гальмувати запалення та продукцію ММП [258, 323, 348], продукцію ІЛ-17 [420, 421, 437] та фібронектину, диференціацію фібробластів у відповідь на ТФР-β_1 [433]. Поряд із статинами, наш вибір зосередився на застосуванні вітаміну D, що може бути обґрунтованим не лише його недостатнім рівнем за наявності ожирінням, а і його здатністю пригнічувати експресію TGF-β_1 і маркерів ЕЦМ, зменшувати рівні прозапальних цитокінів, макрофагів і нейтрофілів у БАЛ, ГРБ та фіброз легень [185, 201, 285, 378]. З

метою вивчення впливу на вміст маркерів ремоделювання та клінічної ефективності застосування статинів і вітаміну D у хворих на БА із ожирінням на IV етапі згідно з дизайном дослідження пацієнти I (n = 65) та II груп (n = 68) були поділені методом рандомізації на три підгрупи А, Б і В залежно від призначеного лікування. Хворі ІА (n = 23) та ІІА (n = 22) підгруп отримували базисне лікування у поєднанні з вітаміном D; ІБ (n = 20) та ІІБ (n = 25) – у доповнення до базисного аторвастатин по 10 мг на добу; ІВ (n = 22) та ІІВ (n = 21) – лише базисне лікування. У даному підрозділі ми розглянемо лише пацієнтів I групи (рання БА із ожирінням). Результати нашого дослідження щодо впливу запропонованого нами лікування на вміст ММП-1 представлено в табл. 7.4. і рис.7.1.

Таблиця 7.4

Вміст матриксної металопротеїнази-1 у хворих на ранню бронхіальну астму із ожирінням в динаміці лікування

Підгрупа	Показник	p	p^1
А, n = 23	150,39 (32,0 – 335,0)	$^{а-б}$ 0,527	0,001
	134,91 (23,0 – 258,0)	$^{а-б}$ 0,817	
Б, n = 20	173,15 (33,0 – 345,0)	$^{б-в}$ 0,087	0,001
	137,85 (30,0 – 320,0)	$^{б-в}$ 0,091	
В, n = 22	134,14 (32,0 – 330,0)	$^{а-в}$ 0,414	0,005
	90,05 (33,0 – 210,0)	$^{а-в}$ 0,035	

Примітки:

1. Чисельник – показники до лікування;

2. Знаменник – показники після лікування;

3. $p^{а-б}$ – вірогідність відмінності показників у хворих А і Б підгруп;

4. $p^{б-в}$ – вірогідність відмінності показників у хворих Б і В підгруп;

5. $p^{а-в}$ – вірогідність відмінності показників у хворих А і В підгруп;

6. p^1 – вірогідність відмінності показників у хворих однієї групи до модифікації лікування і через 12 тижнів.

Як бачимо з табл. 7.2.1, до модифікації лікування показники ММП-1 між А, Б та В підгрупами хворих вірогідно не відрізнялись. Застосування базисної терапії (В підгрупа) та її поєднання із вітаміном D (А підгрупа) і поєднання із аторвастатином сприяли вірогідному зниженню вмісту ММП-1.

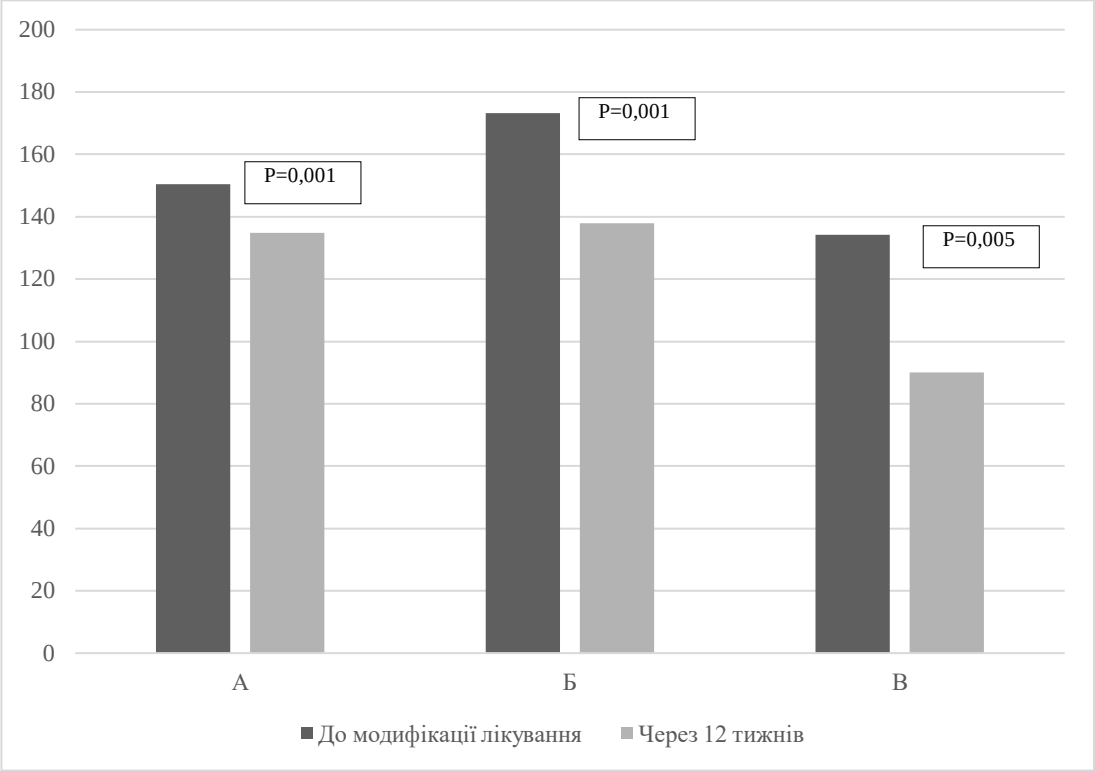


Рисунок 7.1. Вміст матриксної металопротеїнази-1 у ході різних методів лікування.

Показник вмісту ММП-9 до модифікації лікування також вірогідно не відрізнялись між підгрупами (табл. 7.5), а через 12 тижнів лікування встановлено вірогідне її зниження у всіх хворих (рис. 7.2).

Таблиця 7.5

Вміст матриксної металопротеїнази-9 у хворих на ранню бронхіальну астму із ожирінням в динаміці лікування

Підгрупа	Показник	p	p^1
1	2	3	4

Продовження таблиці 7.5			
1	2	3	4
А, n = 23	204,6 (96,0 – 365,0)	$^{а-б}$ 0,534	0,001
	195,8 (95,0 – 376,0)	$^{а-б}$ 0,145	
Б, n = 20	181,90 (25,0 – 345,0)	$^{б-в}$ 0,687	0,001
	166,9 (20,0 – 330,0)	$^{б-в}$ 0,950	
В, n = 22	187,4 (56,0 – 378,0)	$^{а-в}$ 0,318	0,005
	163,5 (60,0 – 305,0)	$^{а-в}$ 0,284	

Примітки:

1. Чисельник – показники до лікування;
2. Знаменник – показники після лікування;
3. $p^{а-б}$ – вірогідність відмінності показників у хворих А і Б підгруп;
4. $p^{б-в}$ – вірогідність відмінності показників у хворих Б і В підгруп;
5. $p^{а-в}$ – вірогідність відмінності показників у хворих А і В підгруп;
6. p^{1} – вірогідність відмінності показників у хворих однієї групи до модифікації лікування і через 12 тижнів.

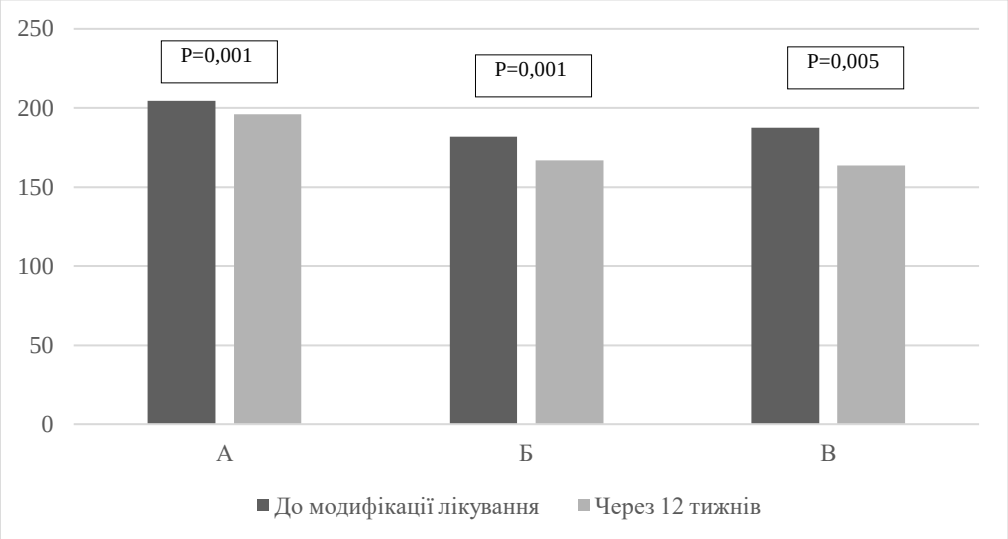


Рисунок 7.2. Вміст матриксної металопротеїнази-9 у ході різних методів лікування.

Результати дослідження ТІМП-1 до модифікації лікування показали відсутність вірогідної відмінності його вмісту у хворих А, Б і В підгруп (табл. 7.6.).

Таблиця 7.6

Вміст тканинного інгібітора матриксних металопротеїназ-1 у хворих на ранню бронхіальну астму із ожирінням в динаміці лікування

Підгрупа	Показник	p	p^1
А, n = 23	146,7 (25,0 – 312,0)	$^{а-б}$ 0,083	0,001
	135,8 (35,0 – 307,0)	$^{а-б}$ 0,082	
Б, n = 20	122,3 (25,0 – 633,0)	$^{б-в}$ 0,326	0,001
	108,3 (23,0 – 509,0)	$^{б-в}$ 0,442	
В, n = 22	124,8 (25,0 – 302,0)	$^{а-в}$ 0,446	0,001
	109,3 (30,0 – 299,0)	$^{а-в}$ 0,312	

Примітки:

1. Чисельник – показники до лікування;
2. Знаменник – показники після лікування;
3. $p^{а-б}$ – вірогідність відмінності показників у хворих А і Б підгруп;
4. $p^{б-в}$ – вірогідність відмінності показників у хворих Б і В підгруп;
5. $p^{а-в}$ – вірогідність відмінності показників у хворих А і В підгруп;
6. p^1 – вірогідність відмінності показників у хворих однієї групи до модифікації лікування і через 12 тижнів.

Базисне лікування та його поєднання із аторвастатином і вітаміном D сприяло вірогідному зниженню ТІМП-1, проте, при цьому, рівень ТІМП-1 після 12 тижнів лікування не відрізнявся між підгрупами (рис. 7.3). Співвідношення ММП-9/ТІМП-1 вірогідно не змінювалось через 12 тижнів (табл. 7.7.).

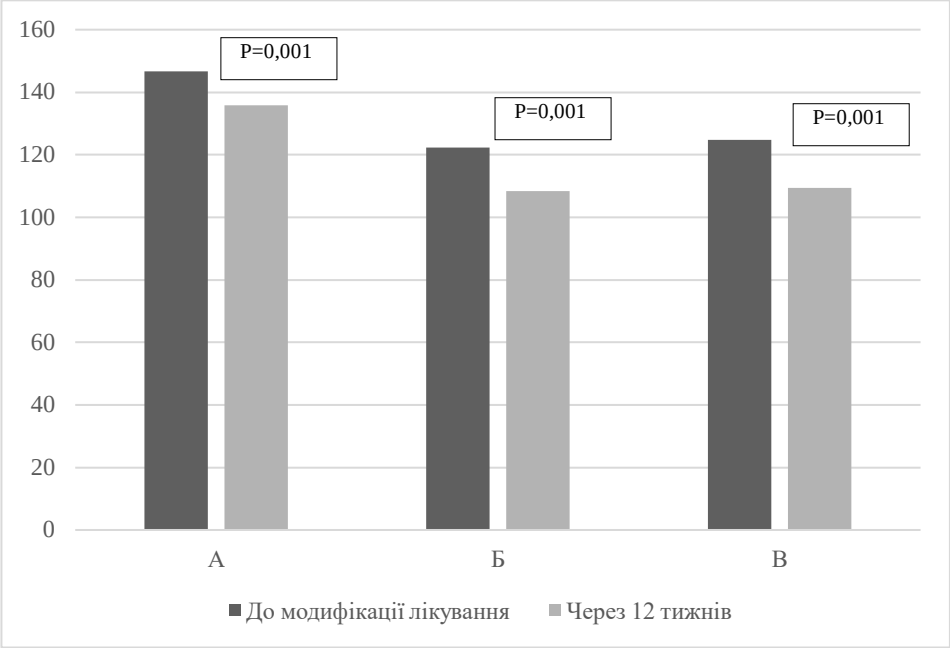


Рисунок 7.3. Вміст тканинного інгібітора матриксної металопротеїнази-1 у ході різних методів лікування**.**

Таблиця 7.7

ММП-9/ТІМП-1 у хворих на ранню бронхіальну астму із ожирінням в динаміці лікування

Підгрупа	До модифікації лікування	p	Через 12 тижнів	p	P^1
А, n= 23	2,16 (0,46 – 7,77)	$^{а-б}$ 0,028	2,13 (0,49 – 8,35)	$^{а-б}$ 0,017	0,089
Б, n = 20	3,71 (0,51 – 7,92)	$^{б-в}$ 0,023	3,73 (0,63 – 8,48)	$^{б-в}$ 0,012	0,191
В, n = 22	2,71 (0,52 – 9,58)	$^{а-в}$ 0,586	2,68 (0,61 – 10,17)	$^{а-в}$ 0,699	0,709

Примітки:

1. $p^{а-б}$ – вірогідність відмінності показників у хворих А і Б підгруп;

2. $p^{б-в}$ – вірогідність відмінності показників у хворих Б і В підгруп;

3. $p^{а-в}$ – вірогідність відмінності показників у хворих А і В підгруп;

4. p^1 – вірогідність відмінності показників у хворих однієї групи до модифікації лікування і через 12 тижнів.

Аналіз вмісту TGF-β_1 до модифікації лікування показав, що він був вірогідно вищим порівняно із контролем (33,9 ± 1,01) пг/мл та не відрізнявся між досліджуваними підгрупами (табл. 7.8).

Таблиця 7.8

Вміст транформуючого фактора росту-β_1 у хворих на ранню бронхіальну астму із ожирінням в динаміці лікування

Підгрупа	До модифікації лікування	p	Через 12 тижнів	p	P^1
А, n = 23	66,5 (25,0 – 95,0)	$^{а-б}$ 0,807	32,7 (10,0 – 55,0)	$^{а-б}$ 0,001	0,001
Б, n = 20	65,9 (25,0 – 96,0)	$^{б-в}$ 0,910	65,4 (25,0 – 99,0)	$^{б-в}$ 0,890	0,545
В, n = 22	64,8 (23,0 – 97,0)	$^{а-в}$ 0,601	64,4 (22,0 – 95,0)	$^{а-в}$ 0,001	0,446

Примітки:

1. $p^{а-б}$ – вірогідність відмінності показників у хворих А і Б підгруп;

1. $p^{б-в}$ – вірогідність відмінності показників у хворих Б і В підгруп;

2. $p^{а-в}$ – вірогідність відмінності показників у хворих А і В підгруп;

3. p^1 – вірогідність відмінності показників у хворих однієї групи до модифікації лікування і через 12 тижнів.

Як бачимо, вміст TGF-β_1 не змінювався на фоні базисного лікування та при його поєднанні із аторвастатином, а вірогідно знижувався при застосуванні базисної терапії та вітаміну D (p = 0,001) (рис. 7.4).

Встановлено, що у хворих А, Б і В підгруп був недостатній рівень вітаміну D, що не відрізнявся між підгрупами (всі p більше 0,05) (табл. 7.9). При цьому, у рамках кореляційного аналізу було виявлено негативний кореляційний зв'язок середньої сили (r= - 0,523; p = 0,001) між показником рівня вітаміну D та вмістом TGF-β_1. Таким чином, чим нижчий був рівень вітаміну D серед хворих із раннім дебютом БА із ожирінням, тим вищі були показники рівнів TGF-β_1. Через 12 тижнів лікування вміст вітаміну D зростав лише в А підгрупі (p = 0,001), що поєднувалось із зниженням TGF-β_1 у цих

хворих та доводить позитивний вплив залучення вітаміну D до базисного лікування.

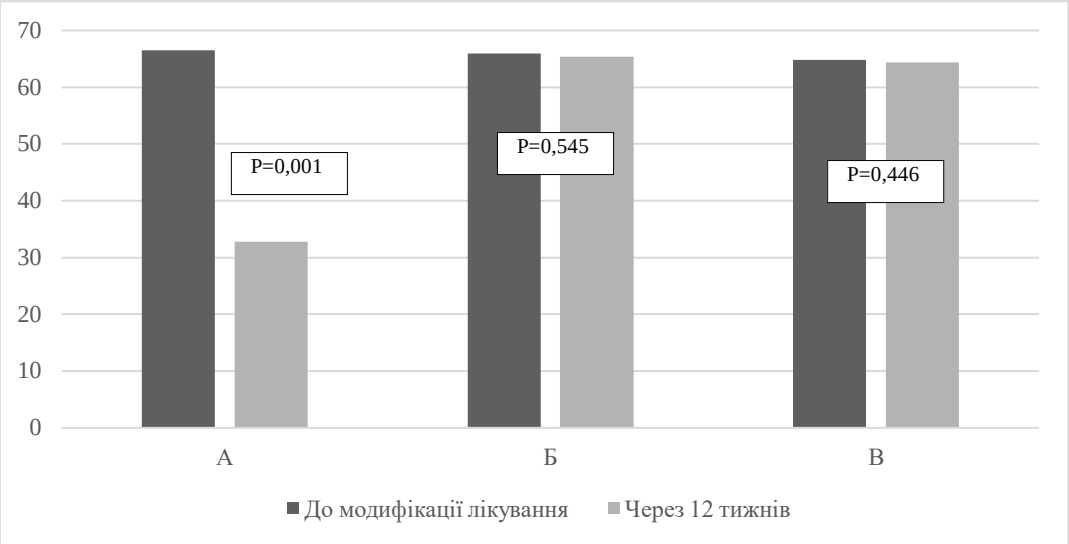


Рисунок 7.4. Вміст транформуючого фактора росту-β_1 у хворих на ранню бронхіальну астму із ожирінням.

Таблиця 7.9

Вміст вітаміну D у хворих на ранню бронхіальну астму із ожирінням в динаміці лікування

Підгрупа	До модифікації лікування	p	Через 12 тижнів	p	P^1
А, n = 23	23,6 (10,0 – 45,0)	$^{а-б}$ 0,534	47,65 (29,0 – 66,0)	$^{а-б}$ 0,001	0,001
Б, n = 20	23,3 (11,0 – 43,0)	$^{б-в}$ 0,733	22,7 (13,0 – 36,0)	$^{б-в}$ 0,471	0,545
В, n = 22	23,2 (10,0 – 41,0)	$^{а-в}$ 0,698	22,8 (10,0 – 45,0)	$^{а-в}$ 0,001	0,551

Примітки:

1. $p^{а-б}$ – вірогідність відмінності показників у хворих А і Б підгруп;

2. $p^{б-в}$ – вірогідність відмінності показників у хворих Б і В підгруп;

3. $p^{а-в}$ – вірогідність відмінності показників у хворих А і В підгруп;

4. p^1 – вірогідність відмінності показників у хворих однієї групи до модифікації лікування і через 12 тижнів.

До даного етапу дослідження були включені хворі на ранню БА із частковим і відсутнім контролем. Показник контролю до модифікації

лікування не відрізнявся між А – В підгрупами хворих, але через 12 тижнів лікування пацієнти А підгрупи досягли вищого контролю порівняно із пацієнтами Б (p = 0,001) та В підгруп (p = 0,037) (табл. 7.10.).

Таблиця 7.10

Контроль бронхіальної астми у хворих на ранню бронхіальну астму із ожирінням в динаміці лікування

Підгрупи	До модифікації лікування	p	Через 12 тижнів	p	P^1
а, n = 23	2,74 (1,6 – 4,2)	$^{а-б}$ 0,510	0,68 (0,3 – 1,4)	$^{а-б}$ 0,001	0,001
б, n = 20	2,86 (2,0 – 3,8)	$^{б-в}$ 0,620	1,04 (0,4 – 1,4)	$^{б-в}$ 0,037	0,001
в, n = 22	2,97 (2,0 – 3,4)	$^{а-в}$ 0,231	1,19 (0,2 – 3,2)	$^{а-в}$ 0,001	0,551

Примітки:

1. $p^{а-б}$ – вірогідність відмінності показників у хворих А і Б підгруп;
2. $p^{б-в}$– вірогідність відмінності показників у хворих Б і В підгруп;
3. $p^{а-в}$– вірогідність відмінності показників у хворих А і В підгруп;
4. p^1 – вірогідність відмінності показників у хворих однієї групи до модифікації лікування і через 12 тижнів.

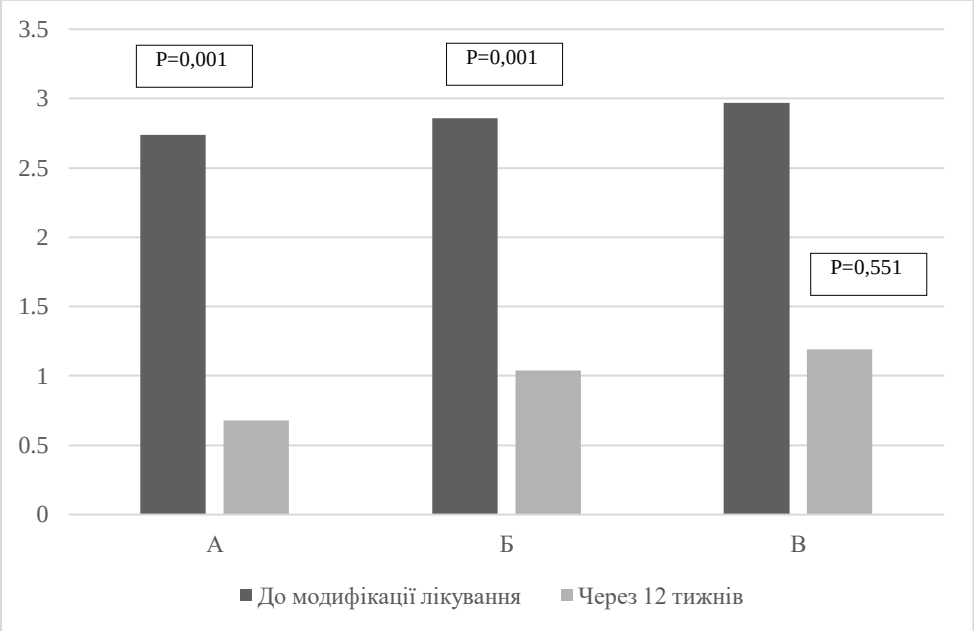


Рисунок 7.4. Контроль бронхіальної астми у хворих на ранню бронхіальну астму із ожирінням в динаміці лікування.

Результати дослідження ФЗД у хворих І групи залежно від методики лікування наведено в таблиці 7.11.

Таблиця 7.11

Показники функції зовнішнього дихання у хворих на ранню бронхіальну астму із ожирінням в динаміці різних методик лікування

Підгрупи	До модифікації лікування	p	Через 12 тижнів	p	p^1
Об´єм форсованого видиху за 1-шу секунду					
А, n = 23	59,9 (43,0 – 72,0)	а-б 0,192	67,8 (55,0 – 78,0)	а-б 0,006	0,001
Б, n = 20	56,9 (44,0 – 82,0)	б-в 0,782	61,2 (46,0 – 82,0)	б-в 0,413	0,001
В, n = 22	57,1 (41,0 – 76,0)	а-в 0,328	58,1 (44,0 – 75,0)	а-в 0,002	0,06
Форсована життєва ємність легень					
А, n = 23	77,6 (43,0 – 72,0)	а-б 0,99	82,4 (68,0 – 99,0)	а-б 0,510	0,003
Б, n = 20	77,2 (55,0 – 99,0)	б-в 0,820	79,1 (65,0 – 99,0)	б-в 0,479	0,063
В, n = 22	75,9 (36,0 – 99,0)	а-в 0,874	76,2 (43,0 – 99,0)	а-в 0,145	0,317
Об´єм форсованого видиху за 1-шу секунду/життєва ємність легень					
А, n = 23	82,3(49,0 – 108,0)	а-б 0,043	82,2 (69,0 – 96,0)	а-б 0,09	0,99
Б, n = 20	74,3(55,6 – 103,0)	б-в 0,743	77,5(60,0 –103,0)	б-в 0,830	0,008
В, n = 22	77,7(47,5 – 108,0)	а-в 0,180	77,6(49,0 –115,0)	а-в 0,064	0,873
Δ об´єму форсованого видиху за 1-шу секунду					
А, n = 23	13,2 (11,0 – 18,0)	а-б 0,04	14,3(10,0 – 19,0)	а-б 0,193	0,002
Б, n = 20	14,2(12,0 – 18,0)	б-в 0,313	15,9 (11,0 – 25,0)	б-в 0,751	0,004
В, n = 22	13,6 (10,0 – 17,0)	а-в 0,351	15,1(10,5 – 19,0)	а-в 0,312	0,001

Як бачимо, вірогідне підвищення $ОФВ_1$ було в А і Б підгрупах, а у В підгрупі спостерігалась тенденція до зростання. Так, у хворих А підгрупи рівень $ОФВ_1$ підвищився на 13,3 %, Б – на 7,5 %, а у В – лише на 1,8 % порівняно із вихідним рівнем. ФЖЄЛ вірогідно збільшилась лише в А підгрупі (p = 0,003). Приріст $ΔОФВ_1$ спостерігався у всіх підгрупах, але вірогідно не відрізнявся.

Висновки: Застосування базисної терапії та її поєднання із вітаміном D і з аторвастатином сприяли вірогідному зниженню вмісту ММП-1, ММП-9 і ТІМП-1, співвідношення ММП-9/ТІМП-1 вірогідно не змінювалось. Встановлено вірогідне зниження вмісту TGF-β_1 та зростання вмісту вітаміну D лише у хворих А підгрупи та відсутність змін даних показників у хворих Б та В підгруп. Виявлено негативний кореляційний зв'язок середньої сили ($r = -0,523$; $p = 0,001$) між вмістом вітаміну D та TGF-β_1. Вміст вітаміну D зростав лише в А підгрупі ($p = 0,001$), що поєднувалось із зниженням TGF-β_1 у цих хворих та доводить позитивний вплив залучення вітаміну D до базисного лікування.

Встановлено вищу клінічну ефективність лікування у хворих А підгрупи, які отримували у доповнення до базисної терапії вітамін D, що підтверджено вищим рівнем контролю порівняно із таким у хворих Б та В підгруп та вірогідним підвищенням $ОФВ_1$ в А та Б підгрупах. Приріст $ΔОФВ_1$ спостерігався у всіх підгрупах, але вірогідно не відрізнявся.

7.3. Оцінка вмісту маркерів ремоделювання, вітаміну D та клінічної ефективності запропонованого лікування у хворих на пізню бронхіальну астму із ожирінням

Згідно дизайну нашого дослідження хворі ІІА (n = 22) підгрупи отримували базисне лікування у поєднанні з вітаміном D; ІІБ (n = 25) – у доповнення до базисного аторвастатин по 10 мг на добу; ІІВ (n = 21) – лише базисне лікування. У даному підрозділі ми розглянемо лише пацієнтів ІІ групи (пізня БА із ожирінням).

Результати дослідження ММП-1 у хворих на пізню БА із ожирінням залежно від лікування наведено в табл. 7.12.

Таблиця 7.12

Вміст матриксної металопротеїнази-1 у хворих на пізню бронхіальну астму із ожирінням в динаміці лікування

Підгрупа	Показник	p	p^1
А, n = 22	222,0 (110,0 – 376,0)	$^{а-б}$ 0,502	0,026
	218,6 (110,0 – 365,0)	$^{а-б}$ 0,001	
Б, n = 25	232,8 (33,0 – 345,0)	$^{б-в}$ 0,155	0,001
	96,5 (45,0 – 165,0)	$^{б-в}$ 0,001	
В, n = 21	197,2 (98,0 – 356,0)	$^{а-в}$ 0,325	0,005
	181,1 (95,0 – 311,0)	$^{а-в}$ 0,152	

Примітки:

1. Чисельник – показники до лікування;
2. Знаменник – показники після лікування;
3. $p^{а-б}$ – вірогідність відмінності показників у хворих А і Б підгруп;
4. $p^{б-в}$ – вірогідність відмінності показників у хворих Б і В підгруп;
5. $p^{а-в}$ – вірогідність відмінності показників у хворих А і В підгруп;
6. p^1 – вірогідність відмінності показників у хворих однієї групи до модифікації лікування і через 12 тижнів.

Вихідні значення ММП-1 до модифікації лікування не відрізнялись між групами. Вміст ММП-1 вірогідно знижувався у хворих усіх підгруп, але у хворих ІІБ підгрупи він був вірогідно нижчим порівняно із таким у хворих ІІА (р = 0,001) та ІІВ (р = 0,001) підгруп. Це свідчить про те, що залучення аторвастатину сприяє зменшенню вмісту ММП-1.

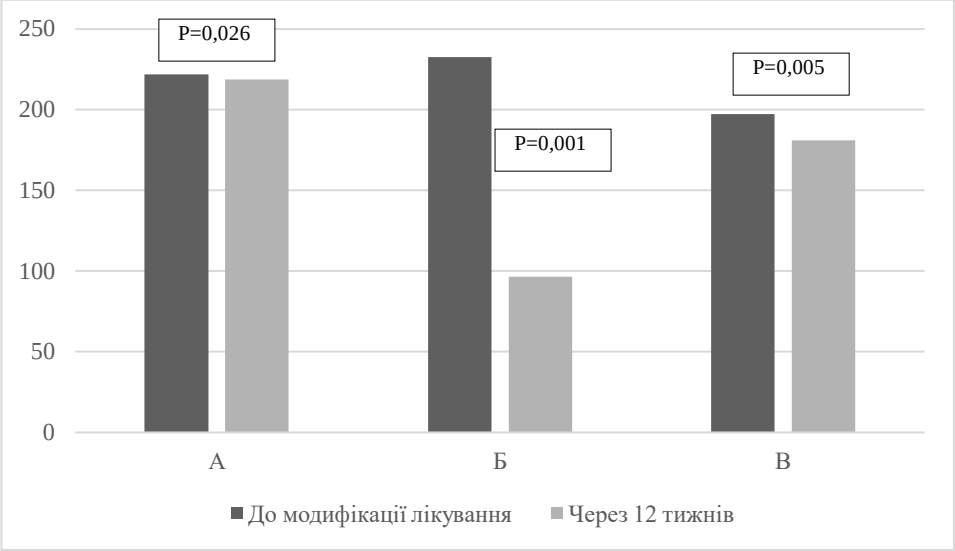


Рисунок 7.5. Вміст матриксної металопротеїнази-1 у ході різних методів лікування.

Результати вивчення вмісту ММП-9 до модифікації лікування та через 12 тижнів наведені в табл. 7.13 і рис. 7.6. Вміст ММП-9 вірогідно не відрізнявся у хворих А, Б, В підгруп до модифікації лікування, а через 12 тижнів вірогідно знижувався у хворих ІІА та ІІБ підгруп порівняно із вихідним рівнем. Зокрема, у хворих ІІБ підгрупи був вірогідно нижчим порівняно із таким у ІІБ (р = 0,001) та у ІІВ (р = 0,001) підгрупах. Вміст ММП-9 на базисній терапії залишався на попередньому рівні.

Щодо вмісту ТІМП-1, то спостерігалось його вірогідне зниження в динаміці лікування лише у хворих ІІБ підгрупи, а у ІІВ – на межі статистичної значимості (табл. 7.14, рис. 7.7). При цьому, вміст ТІМП-1 у ІІБ підгрупі був вірогідно нижчим порівняно з таким у ІІА (р = 0,001) та ІІВ (р = 0,001) підгрупах.

Таблиця 7.13

Вміст матриксної металопротеїнази-9 у хворих на пізню бронхіальну астму із ожирінням в динаміці лікування

Підгрупа	Показник	p	p^1
А, n = 22	208,1 (56,0 – 545,0)	$^{а-б}$ 0,932	0,001
	196,8 (45,0 – 507,0)	$^{а-б}$ 0,001	
Б, n = 25	203,9 (101,0 – 356,0)	$^{б-в}$ 0,708	0,001
	74,2 (34,0 – 230,0)	$^{б-в}$ 0,001	
В, n = 21	213,9 (102,0 – 365,0)	$^{а-в}$ 0,697	0,876
	211,8 (105,0 – 378,0)	$^{а-в}$ 0,473	

Примітки:

1. Чисельник – показники до лікування;
2. Знаменник – показники після лікування;
3. $p^{а-б}$ – вірогідність відмінності показників у хворих А і Б підгруп;
4. $p^{б-в}$ – вірогідність відмінності показників у хворих Б і В підгруп;
5. $p^{а-в}$ – вірогідність відмінності показників у хворих А і В підгруп;
6. p^1 – вірогідність відмінності показників у хворих однієї групи до модифікації лікування і через 12 тижнів.

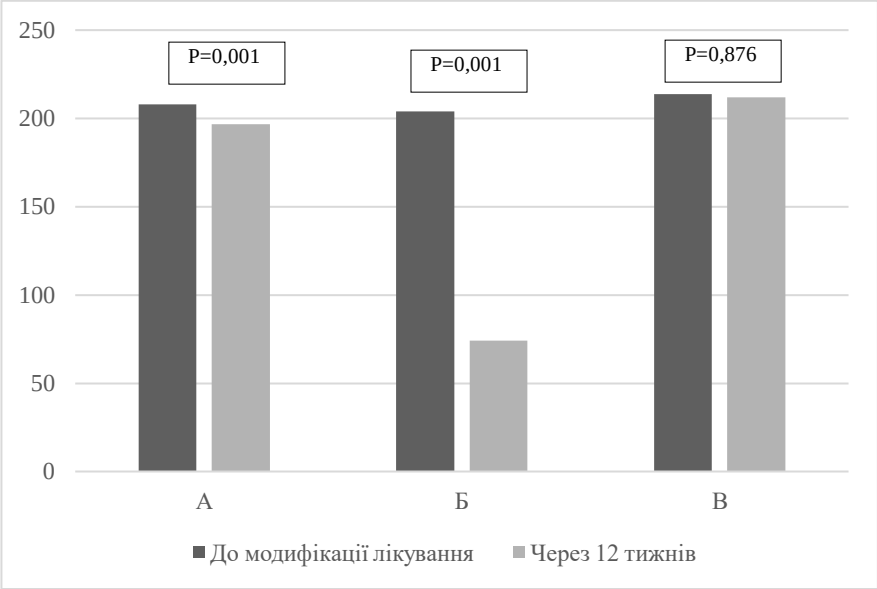


Рисунок 7.6. Вміст матриксної металопротеїнази-9 у ході різних методів лікування.

Таблиця 7.14

Вміст тканинного інгібітора матриксних металопротеїназ-1 у хворих на пізню бронхіальну астму із ожирінням в динаміці лікування

Підгрупа	Показник	p	p^1
А, n = 22	213,6 (120,0 – 354,0)	$^{а-б}$ 0,856	0,394
	210,3 (132,0 – 366,0)	$^{а-б}$ 0,001	
Б, n = 25	227,4 (103,0 – 598,0)	$^{б-в}$ 0,270	0,001
	135,4 (65,0 – 345,0)	$^{б-в}$ 0,001	
В, n = 21	239,0 (103,0 – 388,0)	$^{а-в}$ 0,135	0,052
	228,3 (98,0 – 375,0)	$^{а-в}$ 0,375	

Примітки:

1. Чисельник – показники до лікування;
2. Знаменник – показники після лікування;
3. $p^{а-б}$ – вірогідність відмінності показників у хворих А і Б підгруп;
4. $p^{б-в}$ – вірогідність відмінності показників у хворих Б і В підгруп;
5. $p^{а-в}$ – вірогідність відмінності показників у хворих А і В підгруп;
6. p^1 – вірогідність відмінності показників у хворих однієї групи до модифікації лікування і через 12 тижнів.

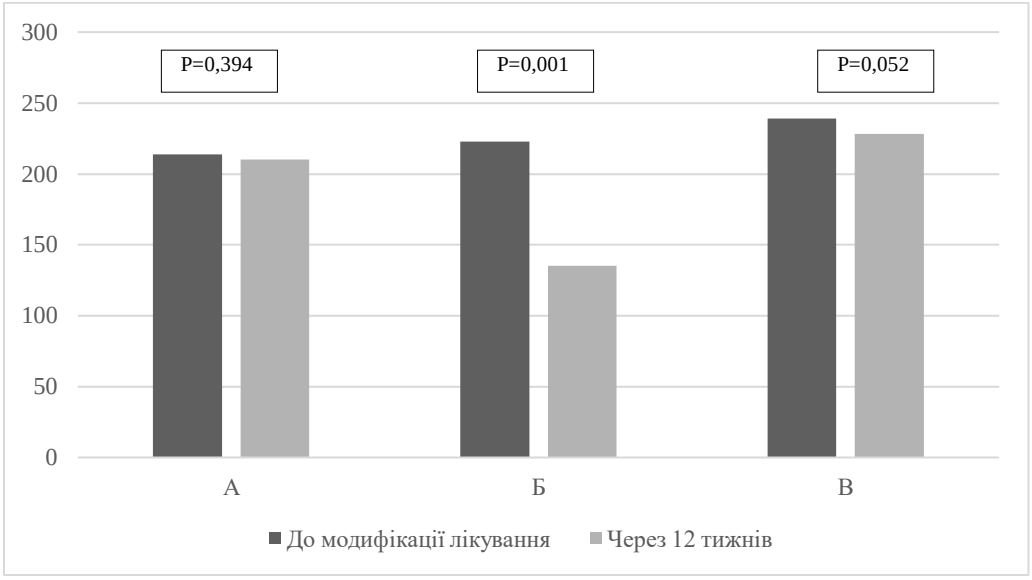


Рисунок 7.7. Вміст тканинного інгібітора матриксних протеїназ-1 у ході різних методів лікування.

Співвідношення ММП-9/ТІМП-1 у хворих А, Б і В підгруп статистично вірогідно знижувалось через 12 тижнів (табл. 7.15).

Таблиця 7.15

ММП-9/ТІМП-1 у хворих на пізню бронхіальну астму із ожирінням в динаміці лікування

Підгрупа	До модифікації лікування	p	Через 12 тижнів	p	P^1
А, n = 22	1,54 (0,58–3,38)	$^{а-б}$ 0,966	1,19 (0,24–2,54)	$^{а-б}$ 0,002	0,026
Б, n = 25	1,82 (0,7–5,44)	$^{б-в}$ 0,515	0,69 (0,12–2,25)	$^{б-в}$ 0,137	0,001
В, n = 21	1,43 (0,39–2,93)	$^{а-в}$ 0,610	0,78 (0,21–1,77)	$^{а-в}$ 0,031	0,023

Примітки:

1. $p^{а-б}$ – вірогідність відмінності показників у хворих А і Б підгруп;
2. $p^{б-в}$ – вірогідність відмінності показників у хворих Б і В підгруп;
3. $p^{а-в}$ – вірогідність відмінності показників у хворих А і В підгруп;
4. p^1 – вірогідність відмінності показників у хворих однієї групи до модифікації лікування і через 12 тижнів.

Дослідження вмісту TGF-β_1 в динаміці лікування показало його вірогідне зниження у хворих ІІА (p = 0,001) та ІІБ (p = 0,001) підгруп, які додатково отримували вітамін D та аторвастатин (табл. 7.16, рис.7.8.). У хворих ІІВ підгрупи на фоні базисної терапії вміст TGF-β_1 не змінювався (p = 0,456). Поряд із цим, виявлено негативний кореляційний зв'язок середньої сили (r = - 0,379; p = 0,001) між вмістом вітаміну D та TGF-β_1. Таким чином, чим нижчий був рівень вітаміну D у хворих на пізню БА із ожирінням, тим вищі були показники рівнів TGF- β_1.

Таблиця 7.16

Вміст транформуючого фактора росту-β_1 у хворих на пізню бронхіальну астму із ожирінням в динаміці лікування

Підгрупа	До модифікації лікування	p	Через 12 тижнів	p	P^1
А, n = 22	47,6 (23,0–68,0)	$^{а-б}$ 0,685	38,3 (20,0–55,0)	$^{а-б}$ 0,586	0,001
Б, n = 25	44,9 (15,0–69,0)	$^{б-в}$ 0,581	41,2 (17,0–67,0)	$^{б-в}$ 0,921	0,001
В, n = 21	41,4 (22,0–69,0)	$^{а-в}$ 0,177	41,1 (21,0–67,0)	$^{а-в}$ 0,342	0,456

Примітки:

1. $p^{а-б}$ – вірогідність відмінності показників у хворих А і Б підгруп;
2. $p^{б-в}$– вірогідність відмінності показників у хворих Б і В підгруп;
3. $p^{а-в}$– вірогідність відмінності показників у хворих А і В підгруп;
4. p^1 – вірогідність відмінності показників у хворих однієї групи до модифікації лікування і через 12 тижнів.

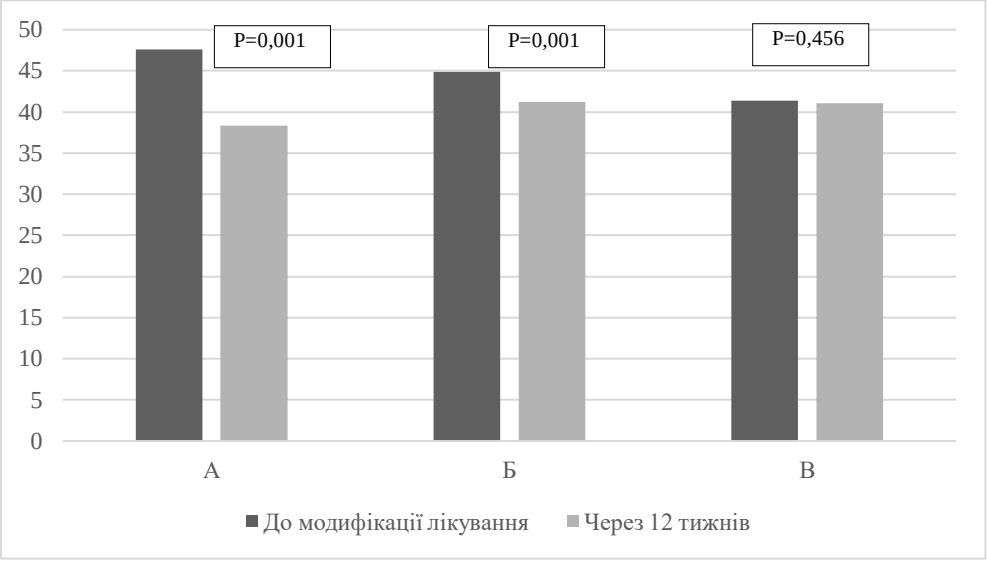


Рисунок 7.8. Вміст транформуючого фактора росту-β_1 у хворих на пізню бронхіальну астму із ожирінням в динаміці лікування.

Як бачимо у табл. 7.17, у хворих усіх підгруп був недостатній рівень вітаміну D, а збільшення його вмісту через 12 тижнів виявлено лише у хворих А підгрупи (p = 0,001).

Таблиця 7.17

Вміст вітаміну D у хворих на пізню бронхіальну астму із ожирінням в динаміці лікування

Підгрупа	До модифікації лікування	p	Через 12 тижнів	p	p^1
а, n=22	27,2 (15,0–38,0)	$^{а-б}$ 0,023	48,3 (33,0–65,0)	$^{а-б}$ 0,027	0,001
б, n=25	23,5 (10,0–41,0)	$^{б-в}$ 0,733	24,2 (13,0–38,0)	$^{б-в}$ 0,471	0,219
в, n=21	28,8 (10,0–41,0)	$^{а-в}$ 0,480	28,3 (16,0–38,0)	$^{а-в}$ 0,001	0,371

Примітки:

$p^{а-б}$ – вірогідність відмінності показників у хворих А і Б підгруп;

$p^{б-в}$– вірогідність відмінності показників у хворих Б і В підгруп;

$p^{а-в}$– вірогідність відмінності показників у хворих А і В підгруп;

p^1 – вірогідність відмінності показників у хворих однієї групи до модифікації лікування і через 12 тижнів.

Оцінка контролю пізньої БА в динаміці лікування показала його зростання у хворих всіх підгруп, проте вищий контроль був у хворих ІІБ підгрупи порівняно із ІІА (p = 0,001) та ІІВ (p = 0,017) (табл. 7.18.).

Таблиця 7.18

Контроль бронхіальної астми у хворих на пізню бронхіальну астму із ожирінням в динаміці лікування

Підгрупа	До модифікації лікування	p	Через 12 тижнів	p	P^1
А, n=22	2,32 (1,5 – 4,2)	$^{а-б}$ 0,123	1,54 (0,45 – 3,0)	$^{а-б}$ 0,001	0,001
Б, n=25	2,54 (1,6 – 3,6)	$^{б-в}$ 0,135	0,83 (0,2 – 1,5)	$^{б-в}$ 0,001	0,001
В, n=21	2,16 (1,6 – 3,2)	$^{а-в}$ 0,990	1,95 (1,0 – 2,7)	$^{а-в}$ 0,017	0,012

Примітки: див. таблицю 7.17.

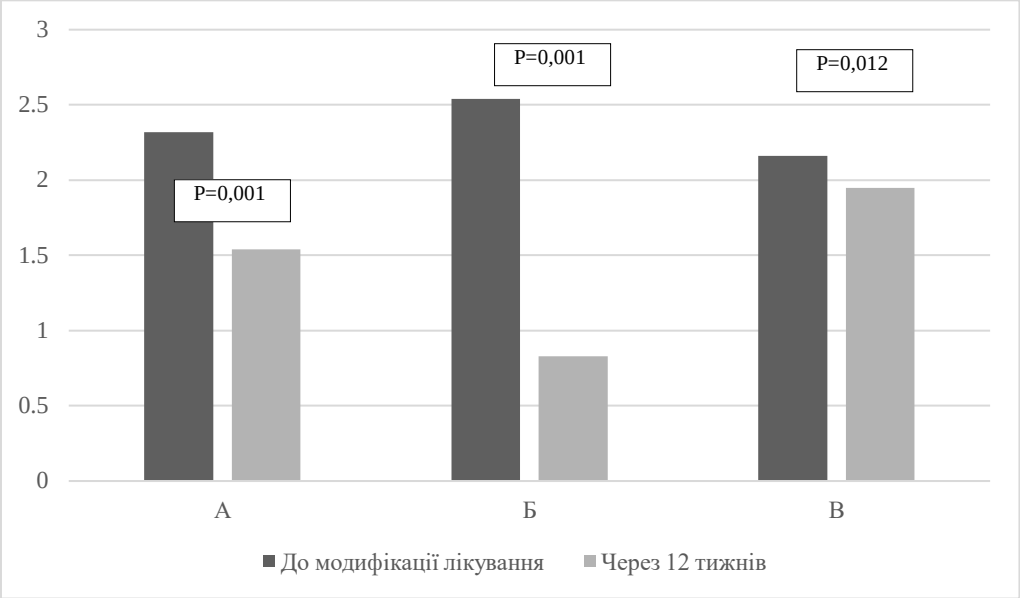


Рисунок 7.9. Контроль бронхіальної астми у хворих на пізню бронхіальну астму із ожирінням в динаміці лікування.

Результати дослідження ФЗД у хворих на пізню БА з ожирінням представлено в табл. 7.19.

Таблиця 7.19

Показники функції зовнішнього дихання у хворих на пізню бронхіальну астму із ожирінням в динаміці лікування

Підгрупи	До модифікації лікування	p	Через 12 тижнів	p	P[1]
1	2	3	4	5	6
Об´єм форсованого видиху за 1-шу секунду					
А, n = 22	54,8 (42,0–72,0)	а-б 0,054	59,7 (47,0–72,0)	а-б 0,001	0,001
Б, n = 25	60,7 (56,0–78,0)	б-в 0,762	68,7 (56,0–78,0)	б-в 0,031	0,001
В, n = 21	57,7 (36,0–83,0)	а-в 0,474	59,9 (41,0–83,0)	а-в 0,900	0,05
Форсована життєва ємність легень					
А, n = 22	73,3 (48,0–97,0)	а-б 0,058	76,4 (56,0–97,0)	а-б 0,006	0,003
Б, n = 25	81,4 (65,0–98,0)	б-в 0,650	85,4 (72,0–98,0)	б-в 0,073	0,005
В, n = 21	78,5 (51,0–99,0)	а-в 0,296	80,6 (67,0–97,0)	а-в 0,203	0,167

Продовження таблиці 7.19					
1	2	3	4	5	6
Об´єм форсованого видиху за 1-шу секунду/життєва ємність легень					
А, n = 22	76,2 (46,4–95,0)	$^{а-б}$ 0,865	78,8 (53,0–99,0)	$^{а-б}$ 0,257	0,033
Б, n = 25	75,5 (52,4–93,6)	$^{б-в}$ 0,990	81,3 (68,0–92,0)	$^{б-в}$ 0,141	0,001
В, n = 21	74,3(37,5–105,0)	$^{а-в}$ 0,683	74,9(43,0–105,0)	$^{а-в}$ 0,496	0,873
Δ об´єму форсованого видиху за 1-шу секунду					
А, n = 22	12,3 (8,0–18,0)	$^{а-б}$ 0,170	12,4 (7,0–19,0)	$^{а-б}$ 0,181	0,485
Б, n = 25	13,6 (8,0–19,0)	$^{б-в}$ 0,676	14,2 (8,0–21,0)	$^{б-в}$ 0,692	0,07
В, n = 21	13,3 (8,0–20,0)	$^{а-в}$ 0,208	13,5 (8–21,0)	$^{а-в}$ 0,359	0,319

Примітки:

9. $p^{а-б}$ – вірогідність відмінності показників у хворих А і Б підгруп;
10. $p^{б-в}$– вірогідність відмінності показників у хворих Б і В підгруп;
11. $p^{а-в}$– вірогідність відмінності показників у хворих А і В підгруп;
12. p^1 – вірогідність відмінності показників у хворих однієї групи до модифікації лікування і через 12 тижнів.

У результаті проведеного лікування встановлено вірогідне зростання $ОФВ_1$ у хворих всіх підгруп. При цьому, показник $ОФВ_1$ був вищим у хворих IIБ підгрупи порівняно із таким у хворих IIА (p = 0,001) та IIВ (p = 0,031) підгруп. Показники ФЖЄЛ і $ОФВ_1$/ЖЄЛ вірогідно зростали лише у IIА і IIБ підгрупах. Показник зворотності $ΔОФВ_1$ в динаміці лікування мав незначне зростання на рівні тенденції.

Висновки.

Встановлено, що вміст ММП-1, ММП-9 і ТІМП-1 у хворих IIБ підгрупи після лікування був вірогідно нижчим порівняно із таким у хворих IIА та IIв підгруп; вміст TGF-$β_1$ вірогідно знижувався у хворих IIа та IIб підгруп, а у хворих IIв підгрупи на фоні базисної терапії не змінювався.

Контроль пізньої БА в динаміці лікування зростав у хворих усіх підгруп, проте був вищим у хворих IIб підгрупи порівняно із IIа та IIв підгрупами. Встановлено вірогідне зростання $ОФВ_1$ у хворих всіх підгруп та вищий його рівень порівняно із таким у хворих IIA та IIB підгруп. Показники ФЖЄЛ і $ОФВ_1$/ЖЄЛ вірогідно зростали лише у IIA і IIБ підгрупах. Показник зворотності $ΔОФВ_1$ в динаміці лікування мав лише тенденцію до зростання.

Основні положення даного розділу дисертації висвітлено в таких публікаціях:

1. Качковська ВВ, Приступа ЛН. Вміст матриксної металопротеїнази-1, -9 та тканинного інгібітора матриксних металопротеїназ-1 у хворих на бронхіальну астму й ожиріння. Pathologia [Інтернет]. 2023 Груд 22;20(3):238-42. Доступно на: http://pat.zsmu.edu.ua/article/view/291212 doi: 10.14739/2310-1237.2023.3.291212.
2. Качковська ВВ, Приступа ЛН. Порівняльна оцінка ефективності лікування хворих на бронхіальну астму із ожирінням залежно від віку дебюту. ЗКЕМ [Інтернет]. 2024 Бер 28;1:99-107. Available from: https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/zdobutky-eks-med/article/view/14531 doi: 0.11603/1811-2471.2024.v.i1.14531.
3. Kachkovska V, Kovchun A, Dudchenko I, Prystupa L. Effectiveness of complex treatment of patients with early-onset and late-onset bronchial asthma associated with obesity. East Ukr Med J [Internet]. 2024 Mar 31;12(1):148-59. Available from: https://eumj.med.sumdu.edu.ua/index.php/journal/article/view/479 doi: 10.21272/eumj.2024;12(1):148-159.

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дисертаційна робота присвячена пошуку шляхів вирішення актуальної проблеми внутрішньої медицини щодо визначення фенотипових особливостей БА із ожирінням залежно від віку дебюту на підставі вивчення клініко-анамнестичних даних, маркерів ремоделювання, генетичних чинників, що допоможе у прогнозуванні виникнення БА із ожирінням, розробці комплексу профілактичних заходів та удосконаленні тактики лікування пацієнтів із фенотипами ранньої та пізньої БА із ожирінням шляхом доповнення лікування аторвастатином і вітаміном D для посилення обмеженого впливу базисної терапії на гальмування ремоделювання ДШ.

У дисертаційній роботі на підставі вивчення молекулярно-генетичних особливостей, маркерів ремоделювання і вітаміну D та їх диференційованої інтеграції залежно від віку дебюту зроблене вирішення актуальної науково-практичної проблеми внутрішньої медицини – розроблені підходи до підвищення якості прогнозування виникнення та ефективності лікування БА, асоційованої з ожирінням, обґрунтовано необхідність диференційованого лікування із залученням до базисної терапії аторвастатину та вітаміну D для гальмування ремоделювання ДШ і підвищення контролю захворювання.

Відомо, що на сьогоднішній день БА у поєднанні із ожирінням є актуальною мультидисциплінарною проблемою, що обумовлено стійкою тенденцією до зростання захворюваності, зниженням працездатності, ЯЖ [54, 55]. Актуальність роботи визначається великою поширеністю поєднання БА та ожиріння, гетерогенністю патогенезу та клініко-лабораторних проявів, впливом на нього молекулярно-генетичних факторів та необхідністю подальшого вивчення патогенезу ремоделювання ДШ, необхідністю розроблення нових методів прогнозування виникнення, ранньої діагностики й патогенетично обгрунтованого лікування.

Серед обстежених 553 хворих, які були включені в дослідження, було 360 жінок (65,1%) та 193 чоловіки (34,9 %). Середній вік хворих на БА складав (42,39 ± 0,71), а осіб групи контролю – (44,1 ± 1,53) років; тривалість

захворювання – (16,6 ± 9,59) років. Проведений аналіз антропометричних показників показав, що НМТ була у 152 (27,5 %) пацієнтів, ЗМТ – у 206 (37,2 %), ожиріння – у 195 (35,3 %).

Аналіз скарг показав, що 92,9 % хворих мали астматичні напади та потребу у прийомі сальбутамолу. Пацієнти відмічали такі скарги: кашель (58,2 %), задишку (61,5 %), посилене серцебиття (36,3 %), загальне нездужання (47,9 %). Під час об'єктивного обстеження хрипи вислуховували у 77,2 % хворих, ознаки емфіземи були у 16,1 % хворих.

З анамнезу хворих з'ясовано, що практично у кожного другого хворого на БА загострення були пов'язані із сезонним чинником: цвітінням рослин або холодною порою року; у кожного третього пацієнта – із ГРВІ, ФН або стресовими чинниками; у 45,4 % – із поєднанням тригерів загострень.

Клінічний перебіг персистуючої БА у кожного другого пацієнта був тяжким, у кожного третього – середньої тяжкості та лише у 15,9 % – легким. На момент включення в дослідження у пацієнтів з БА зареєстровано порушення ФЗД за обструктивним типом, що підтверджено зниженням показників $ОФВ_1$ (66,6 ± 0,67) %. Повний контроль симптомів БА був лише у 189 (34,2 %), частковий – у 162 (29,3 %) та відсутній – у 202 (36,5 %) пацієнтів. Загострення за попередній рік зафіксовано у 65,3 % хворих, діагноз пневмонії в анамнезі – у 196 хворих (35,4 %). Показники ЯЖ у хворих на БА були зниженими порівняно з розрахунковим максимумом (5,19 ± 0,055 балів).

Результати наукових досліджень переконливо доводять те, що ожиріння є важливим фактором ризику та модифікатором БА у дітей і дорослих [130, 134, 390]. Пацієнти з ожирінням мають підвищений ризик розвитку БА, а хворі на БА, асоційовану з ожирінням, мають більше симптомів, частіші та важчі загострення, госпіталізації із-за загострень БА, тяжчий перебіг, нижчий контроль захворювання та ЯЖ, резистентність до лікування [141, 144, 145, 304, 390, 417]. Проте окремі дослідження демонструють відсутність зв’язку між ожирінням і тяжкістю перебігу БА, ФЗД

та контролем БА [220], що можна пояснити етіологічною, патогенетичною та клінічною неоднорідністю БА, асоційованої із ожирінням.

Тому перше завдання дослідження полягало у вивченні клініко-функціональних показників у хворих на БА залежно від ІМТ. Згідно з отриманими нами результатами, у хворих на БА із ожирінням вірогідно частіше були: обтяжена спадковість, загострення у холодну погоду, метеочутливість, ГРВІ та стрес у якості чинників загострень, а також – поєднання неспецифічних тригерів порівняно із хворими на БА з НМТ (всі p менше 0,05). Це стверджує відомості про те, що атопія та еозинофільне запалення зустрічаються рідше у пацієнтів із ожирінням порівняно із пацієнтами з НМТ [502]. Згідно наших результатів, у хворих на БА у поєднанні із ожирінням були частішими скарги на кашель, задишку, у тому числі, під час незначного ФН та в спокої, загальну слабкість і втомлюваність, порушення сну та печію, нічні та денні симптоми із застосуванням сальбутамолу порівняно із хворими на БА із НМТ (всі p менше 0,05). Отримані нами результати узгоджуються з даними попередніх досліджень [142, 390, 502].

Встановлено, що у хворих на БА із ожирінням тяжкий перебіг захворювання зустрічався частіше у 2 та 1,7 рази порівняно із хворими, які мали НМТ та ЗМТ (χ^2 = 153,3; p = 0,001); неконтрольований перебіг – удвічі частіше при ожирінні порівняно із НМТ (χ^2 = 92,5; p = 0,001). Так, серед пацієнтів із неконтрольованою БА 54 % становили хворі із ожирінням, 28,2 % – із ЗМТ та 17,8 % – із НМТ. Проведений аналіз базового контролю БА дозволяє зауважити, що прийом базисної терапії не був оптимальним і достатньо ефективним, оскільки не було повного контролю у 65,8 % хворих на БА без урахування ІМТ та у 91,3 % хворих на БА, асоційовану із ожирінням.

Щодо більшої частоти тяжкого та неконтрольованого перебігу, що супроводжується більш вираженими обструктивними порушеннями ФЗД та нижчою їх зворотністю, у хворих на БА, асоційовану із ожирінням, порівняно із хворими на БА із НМТ, то наші дані співставимі із переважною більшістю результатів вітчизняних [4, 6, 137] та іноземних [92, 119, 120, 143, 144, 251]

дослідників. Так, Dixon A. (2018) пояснює зміни легеневої функції механічними та запальними ефектами ожиріння [119]. Результати дослідження Feshchenko Yu. I. і співав. (2019) у хворих на БА з ожирінням демонструють, поряд із зниженням загальної ємності легень, ємності вдиху та життєвої ємності легень, більш виражений ступінь обструкції ДШ, що супроводжувалось порушенням легеневої вентиляції з тенденцією до затримки вуглекислоти в організмі [137].

Наші результати щодо збільшення частоти тяжкого та неконтрольованого перебігу БА при ожирінні свідчать про зв'язок тяжкості перебігу та рівня контролю БА із ожирінням та про те, що ожиріння може бути потенційно модифікованим фактором ризику розвитку тяжкої неконтрольованої БА та співзвучно із даними попередніх досліджень [142, 304, 417]. Так, Çelebi Sözener Z. (2016) і Forno E. (2017) показали, що контроль БА був нижчим у пацієнтів з ожирінням, незважаючи на оптимальне лікування, що також доводить зв'язок між ожирінням і низьким контролем БА [92, 145].

Необхідно зазначити, що нами встановлено утричі вищу частоту пневмоній (49,5 %) та загострень 3 і більше рази в рік (52,7 %) у хворих на БА із ожирінням поряд нижчою ЯЖ (4,65 ± 0,09 проти 5,94 ± 0,05) порівняно із такими при НМТ (14,8 %; 17,7 %). Наші результати щодо вищої частоти пневмоній та загострень у хворих на БА із ожирінням; нижчої ЯЖ співставимі з даними попередніх досліджень [390, 502]. Проте окремі дослідження демонструють відсутність зв'язку між ожирінням і тяжкістю перебігу, контролем і ФЗД [220]. Це можна пояснити тим, що БА, асоційована із ожирінням, є гетерогенним захворюванням, що включає специфічні фенотипи, зумовлені різним віком дебюту, певними генетичними чинниками та відмінними патофізіологічними механізмами [41, 58, 134, 341, 417], які зараз починають активно вивчатися.

Тому наступним завданням нашого дослідження стало проведення комплексного аналізу клінічних та функціональних параметрів у хворих на

БА, асоційовану із ожирінням, залежно від віку її дебюту. Попередні дослідження були зосереджені на вивченні ожиріння, як чинника, що може сприяти розвитку БА та обтяжувати її перебіг [130, 134, 390]. Це уцілому дозволило з'ясувати, що БА, пов'язана з ожирінням, є проявом численних порушень, пов'язаних з ожирінням, які впливають на різні шляхи патогенезу БА. На думку Dixon A.E. (2016), усі фенотипи БА, які зараз розпізнані у пацієнтів з НМТ, суттєво змінюються ожирінням, а також виникають de novo ті, які є унікальними для ендотипу ожиріння [120]. Тому суперечливі результати щодо клінічного перебігу БА, асоційованої з ожирінням, можна пояснити наявністю специфічних фенотипів, зумовлених різними генетичними чинниками та різним віком дебюту [41, 58, 134, 341, 417]. БА з раннім початком, більшою мірою пов'язана з генетичними факторами, атопією, а БА з пізнім дебютом – з факторами навколишнього середовища, неатопічним механізмом розвитку, більшим поширенням у жінок, гіршим контролем, зниженою відповіддю на базисну терапію [207, 299, 466, 467]. Якщо гетерогенності БА без урахування маси тіла пацієнтів надавалось велике значення протягом тривалого часу, то БА, асоційованій із ожирінням, присвячені лише поодинокі дослідження. Одним із перших було дослідження Holguin F. (2011), яке дозволило виділити два фенотипи БА, асоційованої із ожирінням, – із раннім дебютом у віці до 12 років та із пізнім у віці старшому 12 років [192].

Зважаючи на невивченість даної проблеми в Україні, ми провели аналіз анамнестичних, клінічних і функціональних характеристик у хворих на БА, асоційовану із ожирінням, залежно від віку дебюту. Гетерогенність, як важлива ознака БА, була оцінена нами лише з урахуванням віку дебюту. Це дозволило виділити спільні та відмінні риси при ранньому та пізньому дебюті захворювання. Так, у хворих на БА із ожирінням та різним віком дебюту були відсутні відмінності за віком, статтю, ІМТ, частотою обтяженого алергоанамнезу (відмічено лише тенденцію до вищої частоти обтяженої спадковості у хворих на ранню БА). Закономірно, що тривалість захворювання

у пацієнтів із ранньою БА була більша порівняно із хворими на пізню БА. Вплив професійних шкідливостей відзначався частіше у хворих на пізню БА із ожирінням порівняно із хворими на ранню. Поряд із цим, встановлено відмінність за частотою чинників загострень у хворих на ранню та пізню БА із ожирінням, лише метеочутливість та стресові чинники, як причини загострення БА, були практично у кожного другого пацієнта і не відрізнялись за частотою залежно від віку дебюту. Цвітіння рослин було частіше асоційоване із загостренням ранньої, а холодна пора року, гострі респіраторні вірусні інфекції, фізичні навантаження, поєднання чинників – пізньої БА. Це співставимо із результатами Tan D. (2015) і Li J. (2021), які показали, що БА з раннім початком більшою мірою пов'язана з атопією, а БА з пізнім початком – з факторами зовнішнього середовища, в тому числі і професійними [284,467]. В наступному дослідженні Tan D. (2016) показав, що атопія та сімейний анамнез були більш поширеними при БА з раннім початком [466], проте у нашому дослідженні частота обтяженої спадковості мала лише тенденцію до зростання при ранньому дебюті.

У хворих на пізню БА був частіше в 1,3 рази кашель, а з виділенням мокротиння – у 2,4 рази порівняно із хворими на ранню БА. Частота задишки, скарг на загальну втомлюваність та порушення сну між хворими обох груп не відрізнялась. Нами встановлено також, що тяжкість перебігу, рівень контролю, частота нічних симптомів, обмеження повсякденної активності, задишка, утруднення з боку дихання та загальна оцінка симптомів у хворих на БА, асоційовану із ожирінням, залежно від віку дебюту не відрізнялась. Ранкові симптоми були вірогідно частіше у хворих на БА із раннім (2,55 ± 0,15) порівняно із пізнім (2,01 ± 0,13) дебютом (p = 0,008). Це співставимо з даними Tan D. (2015), який показав, що у хворих на БА із раннім початком, поряд із частішими симптомами атопії, була вища частота астматичних нападів [467]. Поширеність тяжкого перебігу серед хворих на БА із раннім і пізнім дебютом була подібною, і, загалом, було мало фенотипічних відмінностей між хворими на БА залежно від віку початку захворювання. Зокрема, тяжкість БА та рівень

контролю істотно не відрізнялися між групами із різним дебютом у дослідженні Tan D. (2016), проте у дослідженні Baan E.J. (2022) пацієнти із пізнім початком мали частіше неконтрольовану БА [60,466].

Показники ФЗД (ОФВ$_1$, ФЖЄЛ та індекс Тіффно) у хворих на БА із ожирінням залежно від віку дебюту не відрізнялись (всі p більше 0,05), але зворотність бронхіальної обструкції була вірогідно нижчою у хворих на пізню БА порівняно із ранньою (p = 0,001). Наші результати відмінні від отриманих Holguin F. (2011), оскільки він виявив, що пацієнти з ожирінням і раннім початком БА мали більш виражену обструкцію дихальних шляхів та бронхіальну гіперреактивність, ніж пацієнти із пізнім [192], що, на його думку, свідчило про вагоміший вплив БА з раннім початком на легеневу функцію порівняно із пізньою. Проте хворі на БА з пізнім початком захворювання частіше мали більший рівень спірометрично визначеної фіксованої обструкції повітряного потоку порівняно із раннім [467]. У той же час, Li J. (2021) демонструє відмінність ранньої та пізньої БА в тому, що показники спірометрії були нижчими при пізній БА порівняно із ранньою [284].

Згідно наших результатів, загострення БА 3 і більше епізодів за рік (54 %), а також – потреба у застосуванні системних ГК (99 %) вірогідно частіше виникали у хворих на ранню БА із ожирінням порівняно із пізньою (46,3 %; 34,7 %), а частота пневмоній в анамнезі хворих не відрізнялася залежно від віку дебюту. Це узгоджується з результатами Holguin F. (2011), який попередньо продемонстрував вищу частоту загострень із застосуванням пероральних ГК, госпіталізацій за попередній рік у хворих на ранню БА із ожирінням порівняно із пізньою [192]. Поряд із цим, Tan D. також відмітив вищу частоту госпіталізацій з приводу загострень за наявності раннього дебюту захворювання [466].

Проведений аналіз клініко-анамнестичних характеристик, тяжкості перебігу, контролю захворювання та ЯЖ пацієнтів із БА, асоційованою із ожирінням, залежно від віку дебюту дозволив виділити спільні та відмінні риси при ранньому та пізньому дебюті у доповнення до вже існуючих.

Встановлено відсутність відмінностей за віком, статтю, ІМТ, частотою обтяженого алергоанамнезу; метеочутливості та стресових чинників, як причин загострення БА, задишки, скарг на загальну втомлюваність та порушення сну; тяжкістю перебігу, рівнем контролю, показниками ФЗД, частотою пневмоній в анамнезі.

Відмінними рисами ранньої БА були більша тривалість захворювання; вища частота у якості чинника загострення цвітіння рослин; ранкових симптомів, загострень та потреби для їх лікування системних ГК. Відмінними рисами пізньої БА були частішими вплив професійних шкідливостей та у якості причин загострення: холодна пора року, гострі респіраторні вірусні інфекції, фізичні навантаження, поєднання чинників; денні напади із потребою у прийомі сальбутамолу; кашель, у тому числі з виділенням мокротиння; нижча зворотність бронхіальної обструкції та ЯЖ (рис. 8.1).

Дослідження останніх років довели, що спадкові фактори є одними з найбільш значущих предикторів розвитку як БА, так і ожиріння [426,475,548]. Найбільш суттєву роль у розвитку БА, поряд із генетичними чинниками, що детермінують рівень імуноглобуліну Е і безпосередньо зумовлюють схильність до атопії, відіграють гени, що контролюють ступінь ГРБ. Ключова роль в контрактильності бронхів належить β_2-АР, який зумовлює їх скорочувальну здатність і є мішенню для найбільш вживаних бронходилататорів β_2-агоністів [39, 199, 286]. Результати численних досліджень демонструють те, що ризик виникнення БА, клінічний перебіг захворювання, варіабельність відповіді на β_2-агоніст залежать від поліморфізмів гена β_2-АР [104, 316, 478, 486]. Arg16Gly поліморфізм гена β_2-

АР є одним із найбільш вивчених ОНП, зустрічається з різною частотою у популяціях та є маловивченим у нашій [39, 62, 286].

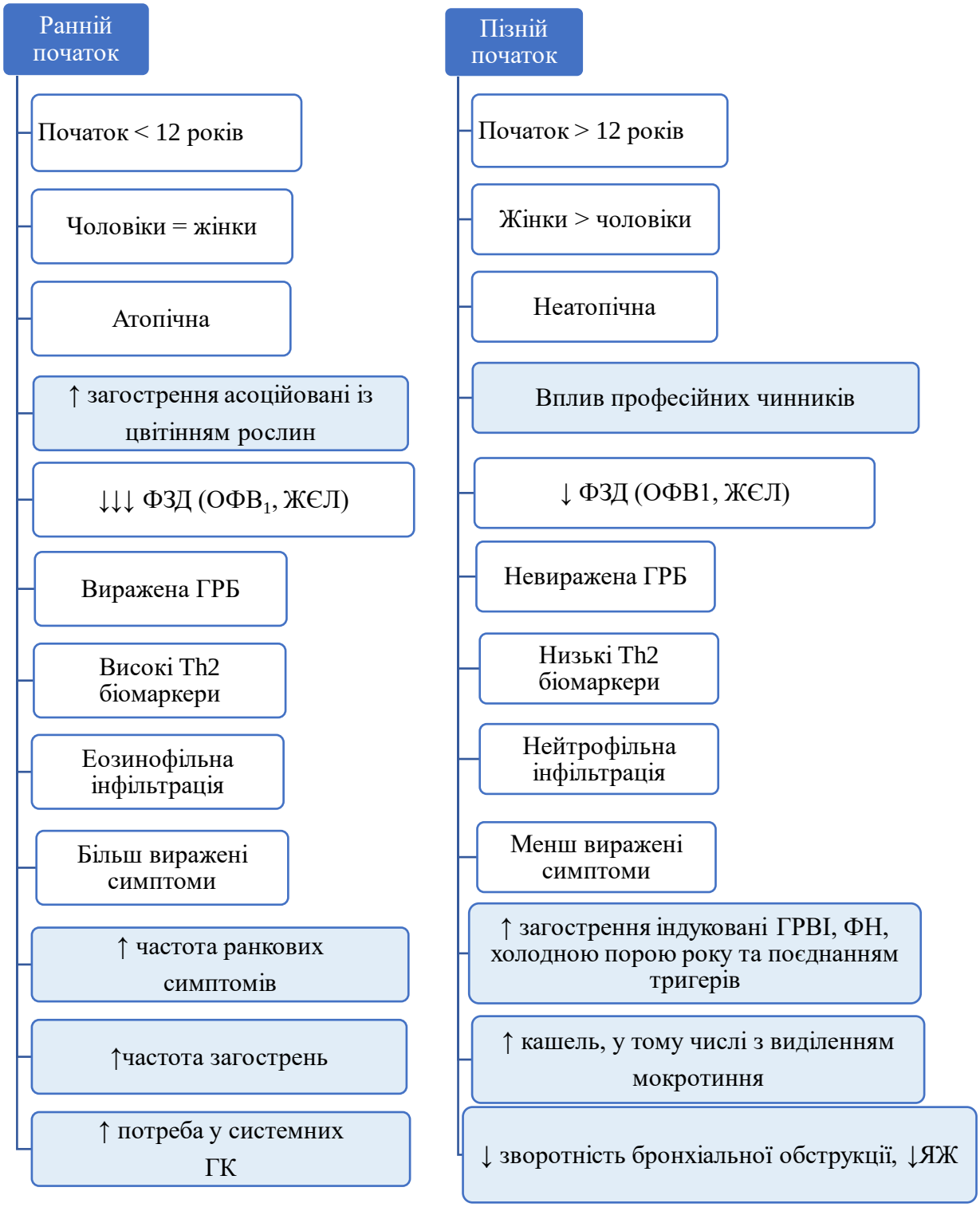


Рисунок 8.1. Клініко-функціональні відмінності бронхіальної астми із ожирінням залежно від віку дебюту за F. Holguin (2011) з доповненнями(виділені темним кольором).

Тому одним із завдань нашого дослідження було вивчення частоти алелів та генотипів за Arg16Gly поліморфізмом гена β_2-АР у хворих на БА та у практично здорових осіб, а також – аналізу його можливого зв'язку із ризиком виникнення БА та коморбідності БА-ожиріння, тяжкістю перебігу, рівнем контролю, функцією зовнішнього дихання, якістю життя залежно від віку дебюту. Дослідження частоти алелів та генотипів за Arg16Gly поліморфізмом гена β_2-АР у хворих на БА та практично здорових осіб показало наявність вірогідної відмінності за χ^2 критерієм Пірсона ($\chi^2 = 6,59$; $p = 0,037$). Згідно з отриманими результатами, Gly/Gly генотип був частіше у хворих (23,0 %) порівняно із контролем (15,8 %), а мутаційний варіант Arg16Gly у 45,7 % хворих на БА та у 40,0 % практично здорових осіб, що співставно із частотою його в європейській популяції, але відрізняється від показників в азійській популяції [1, 34, 546].

Поряд із цим, встановлено, що ризик виникнення БА у пацієнтів носіїв мінорного алеля (Arg/Gly + Gly/Gly генотипи) – в 1,74 рази вищий (95 % ДІ (1,11 – 2,71), $p = 0,01$) порівняно із гомозиготами за основними алелем Arg/Arg. Аналогічні дані були попередньо отримані у низці досліджень, які продемонстрували асоціацію алельних варіантів Arg16Gly поліморфізму гена β_2-АР з клінічними фенотипами БА [1, 225]. Так, носійство Gly/Gly генотипу вірогідно підвищувало ризик еозинофілії крові, як опосередкованого маркера активності еозинофільного запалення, та ризик розвитку і прогресування легеневої недостатності. Встановлено попередньо також асоціацію алеля Gly16 поліморфного варіанту Arg16Gly з підвищеним ризиком атопічних захворювань (ВШ 1,28; 95 % ДІ 1,01 – 1,63) [94], що стверджує його роль у розвитку БА. У нашому дослідженні була вища частота Arg/Arg генотипу у осіб групи контролю (44,2 %) порівняно із хворими на БА (31,3 %), що продемонстровано і в інших дослідженнях. Поряд із цим, підтверджено протективне значення даного генотипу стосовно ризику виникнення алергічних захворювань [94, 546], а в дослідженні Jovicic N. (2018) встановлено асоціацію із легким перебігом БА та кращою відповіддю на

сальбутамол [225]. Мета-аналіз Contopoulos-Ioannidis (2005) показав, що алель Gly16 не сприяв виникненню БА і БГР, але мав сильний зв'язок із нічною (ВШ 2,20; 95 % ДІ 1,56 – 3,11), тяжкою та середньої тяжкості БА (ВШ 1,42; 95 % ДІ 1,04 – 1,94). Gly16 гомозиготи мали у 5,15 рази (95 % ДІ 2,44 – 10,84) вищий ризик нічної і у 2,84 рази (95 % ДІ 1,62 – 4,96) БА із тяжким перебігом порівняно із Arg16 гомозиготами [104]. Асоціацію алеля 16Gly з нічною БА виявлено також у мексиканців, тайванців і європеоїдів, які проживають у США, а із тяжкою БА – у європеоїдів із Нової Зеландії [278]. У нещодавньому дослідженні Karimdzhanov I. (2021) в узбецькій популяції визначено предикторну роль Gly/Gly генотипу за Arg16Gly поліморфізмом гена β_2-АР, який, на його думку, є генетичним маркером схильності до бронхіальної обструкції та БА у дітей [246]. Це підтверджує те, що даний поліморфізм гена β_2-АР істотно не сприяє виникненню БА в окремих популяціях, але при цьому може впливати на розвиток окремих фенотипів захворювання, що важливо урахувати під час проведення наступних досліджень. Це може стати підґрунтям для подальшого дослідження даного поліморфізму з метою деталізації особливостей фенотипів БА з урахуванням генетичних детермінант для створення персоналізованого лікування виділених груп пацієнтів із зниженою відповіддю на лікування.

Статистичний аналіз був проведений далі з метою виявлення можливої асоціації Arg16Gly поліморфізму гена β_2-АР із ризиком розвитку БА залежно від часу її виникнення, тяжкості перебігу, рівня контролю та ефективності лікування. Встановлено вірогідну відмінність у розподілі Arg/Arg, Arg/Gly, Gly/Gly генотипів між хворими на БА із раннім (26,6; 38,7; 34,7 %) та пізнім (35,8; 52,5; 11,7 %) дебютом захворювання без урахування ІМТ ($\chi^2 = 41,26$; $p = 0,001$). Як бачимо з результатів дослідження, частота Arg/Arg генотипу за наявності пізньої БА (35,8 %) була вищою порівняно із ранньою (26,6 %), а Gly/Gly генотипу – втричі вищою при ранній (34,7 %) порівняно із пізньою (11,7 %) БА. Підвищення ризику розвитку БА із раннім дебютом у рамках рецесивної (ВШ 2,83; 95 % ДІ (1,58 – 5,36), $p = 0,001$) моделі успадкування

показало, що носійство алеля Gly16 (гетерозиготи та гомозиготи за мінорним алелем) порівняно із гомозиготами за основним алелем підвищує ризик розвитку БА із раннім дебютом (асоційований із фенотипом алергічної БА) на противагу пізній БА. Отримані дані можуть бути використані для прогнозування виникнення БА із раннім дебютом.

Частота Arg/Arg, Arg/Gly, Gly/Gly генотипів за Arg16Gly поліморфізмом гена β_2-АР у хворих на ранню БА із ожирінням становила: 35; 31; 34 %, а на пізню – 37,9; 56,8; 5,3 %, відповідно ($\chi^2 = 27,69$; $p = 0,001$). При цьому, частота гомозигот за мінорним алелем Gly/Gly була у 6,4 рази вищою за раннього дебюту БА із ожирінням порівняно із пізнім. Поряд із цим, встановлено зв'язок Arg16Gly поліморфізму гена β_2-АР із зростанням ризику розвитку ранньої БА (ВШ 2,75; 95 % ДІ (1,4 – 5,6), $p = 0,001$) та зменшенням ризику розвитку пізньої БА (ВШ 0,3; 95 % ДІ (0,09 – 0,8), $p = 0,02$) в рецесивній моделі успадкування порівняно із гомозиготами за основним алелем. Таким чином, носійство Gly алеля вірогідно підвищує відносний ризик розвитку ранньої БА та ранньої, асоційованої із ожирінням.

Відомо, що фенотипування БА ґрунтувалося в основному на клінічних змінних, однак, ідентифікація клінічних фенотипів допомогла виявити генетичну гетерогенність захворювання [446]. Передбачають, що спільні генетичні чинники і, відповідно, загальні механізми беруть участь у формуванні певних фенотипів захворювання, зокрема, клінічних особливостей перебігу та його тяжкості. Тому був проведений пошук можливих асоціацій Arg16Gly поліморфізму гена β2-АР з тяжкістю перебігу загалом у хворих на БА та з урахуванням фенотипу ранньої та пізньої БА. Встановлено вірогідну відмінність у розподілі генотипів за Arg16Gly поліморфізмом гена β_2-АР залежно від тяжкості перебігу БА без урахування віку дебюту та ІМТ ($\chi^2 = 26,17$; $p = 0,001$); за наявності раннього дебюту БА із ожирінням ($\chi^2 = 7,75$; $p = 0,021$), а у хворих із пізнім дебютом відмінностей не виявлено ($p = 0,243$).

Відносний ризик розвитку тяжкого перебігу БА із раннім дебютом вищий у 3,77 рази в рецесивній моделі (95 % ДІ (2,08 – 7,23), p = 0,001), а у хворих із пізнім дебютом БА встановлено відсутність зв'язку у всіх моделях успадкування. Наші результати частково узгоджуються із даними Karimdzhanov I. (2021), який виявив, що діти з Gly/Gly генотипом за Arg16Gly поліморфізмом гена β_2-АР знаходяться в групі ризику розвитку важких форм бронхіальної обструкції та БА, мають високу частоту рецидивів [246]. Даний зв´язок підтверджено і в попередньому дослідженні Shah N.J. [438]. За наявності ранньої БА, асоційованої із ожирінням, ризик розвитку тяжкого перебігу не залежав від Arg16Gly поліморфізму гена β_2-АР в жодній моделі успадкування. У хворих із пізнім дебютом виявлено протективну роль Arg16Gly поліморфізму гена β_2-АР щодо тяжкого перебігу в рецесивній моделі успадкування (ВШ 0,17; 95 % ДІ (0,03 – 0,65), p = 0,02).

Отримані результати демонструють не лише вищу частоту Gly/Gly генотипу у хворих із раннім дебютом порівняно із хворими із пізнім дебютом БА, а і вірогідне підвищення ризику розвитку ранньої БА у рамках рецесивної моделі успадкування порівняно із носіями Arg/Arg генотипу. Таким чином, носійство Gly алеля, як в гетерозигот, так і в гомозигот, асоційоване із підвищенням ризику розвитку ранньої БА на противагу пізній БА.

Отримані нами результати частково узгоджуються із даними інших досліджень. Так, результати більшості попередніх досліджень не показали зв'язку Arg16Gly поліморфізму гена β_2-АР із БА у різних етнічних групах [104, 180, 288, 438], але довели асоціацію з окремими фенотипами БА [104, 295, 485].

Попередні дослідження доводять зростання ризику еозинофілії периферичної крові та атопічних захворювань у носіїв алеля 16Gly поліморфного варіанту Arg16Gly гена β_2-АР [94]. Асоціація 16Gly алеля із вмістом еозинофілів периферичної крові у даному дослідженні може частково пояснити отримані нами результати щодо підвищення ризику розвитку БА із раннім дебютом у гомозигот за мінорним алелем порівняно із гомозиготами за

основним алелем, оскільки для ранньої БА є характерним переважно еозинофільний тип запалення ДШ [58,192,193,467,484]. Таким чином, носійство Gly алеля, як в гетерозигот, так і в гомозигот, вірогідно підвищує відносний ризик розвитку алергічного запалення та ранньої БА на противагу пізній БА. Поясненням цьому можуть бути результати дослідження UK Biobank, яке показало, що однонуклеотидні поліморфізми, які впливають на молекулярні механізми, що лежать в основі алергії, пояснюють вищий ризик виникнення ранньої БА порівняно із пізньою [136]. Тому важливим є поглиблене вивчення механізмів патогенезу та генетичних чинників, що зумовлюють виникнення захворювання у дорослих і дітей.

Низкою досліджень встановлена роль Arg16Gly поліморфізму гена β_2-АР у розвитку БА та ожиріння окремо [104, 112, 315], що дозволяє думати про його можливі плейотропні властивості. У дослідженні Gjesting A.P. et all. не виявлено переконливих доказів асоціації між Arg16Gly поліморфізмом гена β_2-АР та ожирінням, але Gly16 алель був асоційованим із метаболічним синдромом (p = 0,003) [161]. Зв'язок Gly16 алеля із розвитком метаболічного синдрому підтверджено і в дослідженні Masuo K. [315]. Проте попереднє дослідження Large V. показало, що Arg16Gly поліморфізм гена β_2-АР значною мірою пов'язаний лише з ліполітичною функцією β_2-АР в жировій тканині, але чіткого зв’язку із ожирінням не було [273]. Проведені у подальшому мета-аналізи результатів дослідження ролі Arg16Gly поліморфізму гена β_2-АР у виникненні ожиріння показали відсутність статистичної значимості у всіх генетичних моделях, а також – асоціації з ожирінням за статевою ознакою [214, 538].

У нашому дослідженні також не виявлено відмінностей у розподілі генотипів за Arg16Gly поліморфізмом гена β_2-АР у хворих на БА залежно від ІМТ та вірогідного зв’язку із ризиком розвитку БА, асоційованої із ожирінням, в усіх моделях успадкування. Це стало підґрунтям для диференційованого аналізу залежно від віку дебюту, який продемонстрував зростання відносного ризику розвитку ранньої БА із ожирінням у рамках рецесивної (ВШ 2,75; 95 %

ДІ (1,4 – 5,6), p = 0,001) моделі успадкування. Носійство алеля Gly16 у рецесивній моделі успадкування у хворих на БА із пізнім дебютом навпаки продемонструвало протективну роль щодо розвитку пізньої БА із ожирінням (ВШ 0,3; 95 % ДІ (0,09 – 0,8), p = 0,02). Необхідно зазначити, що отримані нами результати щодо підвищення ризику розвитку ранньої БА у носіїв алеля Gly16 (гетерозигот та гомозигот за мінорним алелем) та ранньої БА із ожирінням у носіїв Gly16 алеля дозволяють передбачити спільність генетичного походження даного фенотипу захворювання. Встановлена асоціація коморбідності БА-ожиріння у випадку раннього дебюту із Arg16Gly поліморфізмом гена β_2-АР представляє обмежені докази плейотропії та потребує подальшого детального дослідження, що в перспективі може стати мішенню для попередження та лікування БА та ожиріння.

На теперішній час, виділені фенотипи БА, які базувались на тяжкості клінічних проявів і типах запалення, описані та досить детально вивчені, проте статистичний аналіз показав, що вік дебюту БА є основною дискримінаційною змінною для дорослих пацієнтів з БА [136, 343, 466, 467]**.** Тому необхідні подальші дослідження для виявлення неоднорідності БА у дорослих пацієнтів з рахуванням віку дебюту, оскільки поодинокі дослідження вивчали відмінності між БА із раннім і пізнім дебютом [466, 467]. Проведене найбільш тривале у світі популяційне дослідження, у якому використали проспективно зібрані дані протягом 40 років для порівняння клінічних характеристик БА з раннім та пізнім початком, стверджує, що вік початку захворювання є важливим чинником для формування фенотипів БА в осіб дорослого віку.

Зважаючи на неоднорідність фенотипу БА-ожиріння та той факт, що у таких пацієнтів змінюється перебіг захворювання під впливом ожиріння, ми дослідили контроль БА і з урахуванням віку дебюту. При цьому, рівень контролю за загальною оцінкою симптомів не відрізнявся у хворих на ранню БА із ожирінням (2,14 ± 0,11) порівняно із пізньою (1,99 ± 0,11) (p = 0,33). Результати даного дослідження демонструють різний рівень контролю залежно від Arg16Gly поліморфізму гена β_2-АР у хворих на ранню БА, у яких

частота нічних і ранкових симптомів, утруднення з боку дихання були більш вираженими за наявності Gly/Gly генотипу за Arg16Gly поліморфізмом гена β_2-АР порівняно із Arg/Gly та Arg/Arg генотипами (всі $p < 0,05$), що підтверджено нижчим рівнем загальної оцінки ($p = 0,014$). Попередньо встановлена відсутність зв'язку Arg16Gly поліморфізму гена β_2-АР із виникненням пізньої БА доповнюється відсутністю зв'язку із її контролем, оскільки не виявлено відмінностей за всіма симптомами (всі $p > 0,05$) та загальною оцінкою ($p > 0,05$). Результати нашого дослідження підтверджують можливу участь поліморфізму Arg16Gly у розвитку неконтрольованої БА, що співставно із результатами A. Akparova у дорослих та I. Karimdzhanov у дітей [44, 246].

Дослідження Tan D.J. (2016)підтвердило, що дорослі пацієнти із ранньою та пізньою БА мають подібну вираженість та частоту клінічних симптомів [466], а ключові відмінності в соціально-демографічних характеристиках дозволяють передбачити, що ці два фенотипи можуть мати різні етіологічні чинники та патофізіологічні зміни. Попередні дослідження [136, 548] продемонстрували зв´язок окремих генетичних маркерів з підвищеною схильністю до розвитку БА у дитинстві, інших – із пізнім дебютом БА. У дослідженні UK Biobank (n = 447628) встановлено 96 варіантів генетичних факторів ризику специфічних для ранньої БА та три варіанти, які є сильними чинниками ризику дорослої БА [136]. Поряд із цим, БА із раннім і пізнім початком має і свої спільні генетичні маркери, але їх ефекти більш виражені при БА із раннім дебютом [548]. Це може пояснити отримані нами відмінності щодо ризику виникнення ранньої та пізньої БА залежно від Arg16Gly поліморфізму гена β_2-АР. Встановлений нами зв´язок ризику розвитку ранньої та відсутність підвищеного ризику щодо пізньої свідчить про більшу чутливість даного генетичного маркера по відношенню до ранньої БА, її перебігу та контролю.

Зважаючи на те, що ризик виникнення БА, клінічний перебіг захворювання, варіабельність відповіді на β_2-агоністи залежать також від

Gln27Glu поліморфізму гена β_2-АР [2,50,112,190,261], поряд із Arg16Gly поліморфізмом гена β_2-АР, ми дослідили і даний ОНП. Розподіл Gln27Gln, Gln27Glu та Glu27Glu генотипів за Gln27Glu поліморфізмом гена у хворих на БА (52,8; 37,8; 9,4 %) та у практично здорових осіб (68,4; 25,3; 6,3 %, відповідно) продемонстрував вірогідну відмінність (χ^2 = 7,99; p = 0,018). Як бачимо, гомозиготи за мінорним алелем Glu/Glu були в 1,5 разу частіше у хворих на БА порівняно із групою контролю. Отримані нами результати співзвучні із нашими попередніми даними, що були отримані на меншій вибірці хворих на БА (n = 195) [2], які показали не лише вищу частоту Glu27Glu генотипу у хворих на БА порівняно із контролем, а і зростання ризику БА в носіїв Glu27Glu генотипу (ВШ 1,99; 95 % ДІ (1,14 – 3,47); p = 0,03) порівняно з носіями Gln27Gln генотипу [261]. Розрахунок відносного ризику БА без урахування фенотипів захворювання (n = 553) показав його зростання у носіїв мінорного алеля (Gln/Glu та Glu/Glu генотипів) в 1,9 рази (95 % ДІ (1,23 – 3,11), p = 0,01) в домінантній моделі успадкування порівняно із гомозиготами за основним алелем.

На відміну від наших висновків, є низка досліджень, які не виявили зв’язку досліджуваного поліморфізму із виникненням БА [150, 328, 480,546]. Тим часом, є дослідження, в яких виявлена асоціація поліморфних варіантів гена β_2-АР зі зниженим ризиком розвитку БА [291, 473, 532].

Суперечливість отриманих результатів досліджень щодо ролі Gln27Glu поліморфізму гена β_2-АР у виникненні та перебігу БА можна пояснити клінічною неоднорідністю різних фенотипів захворювання. Ідентифікація клінічних фенотипів БА в останніх дослідженнях демонструє генетичну гетерогенність захворювання [136] передбачаючи те, що у їх формуванні задіяні спільні генетичні фактори та, відповідно, та спільні механізми патогенезу, що визначають певний фенотип захворювання.

Наступним етапом дослідження було доповнення сучасних знань про генетичні аспекти БА залежно від віку дебюту захворювання з урахуванням Gln27Glu поліморфізму гена β_2-АР шляхом оцінки частоти генотипів за

досліджуваним поліморфізмом та ризиком розвитку фенотипів ранньої та пізньої БА. Це дозволило встановити особливості розподілу генотипів за досліджуваним поліморфізмом: Gln/Gln генотип був в 1,7 разу частіше у хворих із раннім дебютом порівняно із пізнім, а Glu/Glu генотип зустрічався у 2,2 рази частіше у хворих із пізнім дебютом порівняно із раннім. Наявність вірогідної відмінності у розподілі генотипів за Gln27Glu поліморфізмом гена β_2-АР залежно від віку дебюту БА стала підґрунтям для диференційованого аналізу ризику розвитку фенотипів ранньої та пізньої БА. Ризик виникнення БА із пізнім дебютом у носіїв мінорного алеля (Glu/Glu + Gln/Glu) у 3,4 вищий (95% ДІ (2,08 – 5,6); $p < 0,001$), ніж у гомозигот за основним алелем, що свідчить про зв'язок пізньої БА із носійством мінорного алеля, як у гомозигот, так і в гетерозигот, чого не виявлено у хворих із раннім дебютом захворювання. Це співставно із даними Limsuwan T. (2010) і Thakkinstian A. (2005), які показали, що Gln27Glu поліморфізм гена β_2-АР не асоційований із зростанням ризику розвитку БА у дітей [288, 291, 473, 532, 546]. Зв'язок Gln27Glu поліморфізму гена β_2-АР із ризиком розвитку БА знаходить заперечення в інших дослідженнях [180, 288, 546]. Суперечливі результати щодо ролі Gln27Glu поліморфізму гена β_2-АР у виникненні отримані не лише щодо БА, а і ожиріння.

Так, Large V. et al. встановили, що Gln27Glu поліморфізм був пов'язаний з ризиком розвитку ожиріння, а гомозиготи за Glu27 мали на 20 кг більшу жирову масу порівняно з контролем [273]. В українській популяції є лише одне дослідження зв’язку Gln27Glu гена β_2-АР із масою тіла у хворих на ішемічну хворобу серця, де показано, що гомозиготи за мінорним алелем Glu/Glu мали підвищений ІМТ, а також – рівень інсуліну, інсулінорезистентність та вміст тригліцеридів [6]. Так, мета-аналіз, проведений Jalba M.S. (2008), показав, що Gln27Glu поліморфізм гена β_2-АР є фактором ризику ожиріння в азіатів, але не у європейців [214]. Проведений наступний мета-аналіз довів, що Gln27Glu поліморфізм гена β_2-АР був пов'язаний зі збільшенням ризику розвитку ожиріння у гетерозигот Gln/Glu

(ВШ 1,16; 95 % ДІ 1,04 – 1,30, p = 0,009) і у носіїв (Gln/Glu + Glu/Glu) (ВШ 1,2; 95 % ДІ 1,00 – 1,44, p = 0,04) проти Gln/Gln, але сила зв'язку між була відмінною в різних популяціях [538]. Порівняно з результатами Jalba M.S. (2008), мета-аналіз Zhang H. (2014) показав, що Gln27Glu поліморфізм гена β_2-АР статистично значимо пов’язаний із ожирінням. Ці дані свідчать про те, що генетична мінливість у гені β_2-АР може мати велике значення для розвитку ожиріння.

Таким чином, дослідження з оцінки зв'язку Gln27Glu поліморфного варіанту гена β_2-АР із ожирінням і БА показали суперечливі результати. Проте у більшості досліджень встановлена роль Gln27Glu поліморфізму гена β_2-АР у розвитку БА та ожиріння окремо [2, 104, 112, 315, 538] дозволяє думати про його ймовірні плейотропні властивості.

У нашому попередньому дослідженні на меншій вибірці пацієнтів із БА (n = 195) встановлено, що ІМТ залежав від генотипів Gln/Gln, Gln/Glu та Glu/Glu за Gln27Glu поліморфізмом гена β_2-АР та становив (24,5 ± 0,45); (29 ± 0,87) та (33,1 ± 0,89) кг/м^2, відповідно (p<0,01) [2]. Теперішнє дослідження (n = 553) хворих на БА показало, що гомозиготи за мінорним алелем були удвічі частіше серед хворих на ранню БА із ожирінням порівняно з пацієнтами із НМТ та ЗМТ (p = 0,019), у 2,6 та 4,2 рази частіше у хворих на пізню БА із ЗМТ та ожирінням (p = 0,03) порівняно із пацієнтами із НМТ. Поряд із цим, встановлено зростання ризику розвитку пізньої БА із ожирінням в рамках домінантної моделі успадкування в 1,95 (95 % ДІ 1,08 – 3,55), p = 0,03) та відсутність зв’язку із ранньою БА із ожирінням.

Отримані нами результати щодо підвищення ризику розвитку пізньої БА у носіїв мінорного алеля (гетерозигот та гомозигот за мінорним алелем) та результати щодо збільшення ризику виникнення пізньої БА із ожирінням у носіїв Glu алеля дозволяють передбачити спільність генетичного походження пізньої БА та ожиріння. Досліджуваний поліморфізм, ймовірно, проявляє плейотропію із БА із пізнім дебютом та ожирінням на противагу БА із раннім дебютом та в перспективі може стати мішенню для попередження та лікування

БА та ожиріння. На думку Liu Z.Q. (2007), 40 % варіацій маси тіла може бути пов'язане з генетичними змінами, а ОНП Gln27Glu в гені β_2-АР може змінити функції β_2-АР, що забезпечує зв'язок з ожирінням [301].

Зважаючи на отримані результати досліджень про відмінності у чинниках виникнення та механізмах патогенезу у формуванні певних фенотипів БА, зокрема, клінічних особливостей перебігу та його тяжкості, ми провели аналіз можливої асоціації Gln27Glu поліморфізму гена β_2-АР з тяжкістю перебігу загалом у хворих на БА та з урахуванням фенотипу ранньої та пізньої БА. Отримані результати демонструють не лише вищу частоту Glu27Glu генотипу у хворих із тяжким перебігом (7,2 %) порівняно із нетяжким (3,3 %), а і вірогідне підвищення ризику розвитку тяжкої пізньої БА у рамках домінантної моделі (ВШ 3,47; 95 % ДІ (1,91 – 6,42), p = 0,001), а пізньої БА із ожирінням – в 1,66 рази (95 % ДІ (1,03 – 2,72), p = 0,04) в адитивній моделі успадкування. Таким чином, носійство Glu27 алеля асоційоване із підвищенням ризику розвитку пізньої тяжкої БА на противагу ранній БА. Ці результати підтвердили позицію Glu27 алеля як маркера асоційованого із тяжким перебігом БА, що, ймовірно, може бути зумовленим порушеною функцією β_2-АР. Наші результати співзвучні із нашими попередніми даними, які показали, що у хворих із легким перебігом та контрольованою БА превалював Gln27Gln генотип, а у хворих із тяжким та неконтрольованим перебігом – Glu27Glu генотип [2, 260]. Отримані нами результати узгоджуються із даними Alghobashy A. (2018), який встановив також асоціацію Glu/Glu генотипу із тяжким перебігом та низькою ефективністю лікування у хворих на БА [49]. Відсутність у нашому дослідженні зв’язку даного поліморфізму із ризиком розвитку ранньої БА, її тяжкістю співставима із результатами інших авторів [407, 546, 532].

Тому поглиблене вивчення генетичних чинників, що зумовлюють виникнення захворювання у дорослих і дітей, механізмів патогенезу та їх зв’язку із тяжкістю перебігу допоможе розробити нові стратегії прогнозування виникнення БА, тяжкості її перебігу, лікування та профілактики.

Поряд із генами, що детермінують Th2-тип запалення і безпосередньо зумовлюють схильність до атопії, ГРБ [180, 546], активно вивчаються ER22/23EK і TthIII поліморфні варіанти гена ГР, що залучені до патогенезу БА та впливають на ефективність ГК терапії [121, 374, 375, 462].

Одним із важливих завдань нашого дослідження було проведення молекулярно-генетичного тестування ER22/23EK і TthIII поліморфних варіантів гена ГР і дослідження їх зв'язку із ризиком розвитку БА та коморбідності БА з ожирінням, тяжкістю перебігу, рівнем контролю, ФЗД, ЯЖ залежно від віку дебюту. Отримані нами результати демонструють відсутність статистично значимої відмінності у розподілі алелів та генотипів за ER22/23EK поліморфізмом гена ГР у хворих на БА та практично здорових осіб (χ^2 = 4,14; p = 0,126), а також – статистично значущого зв'язку із ризиком розвитку БА в рамках всіх моделей успадкування (всі p > 0,05), а лише в адитивній моделі – тенденцію до зниження ризику на межі статистичної значущості (p = 0,05). Це співставно з результатами досліджень в польській популяції, які показали відсутність зв’язку ER22/23EK поліморфізму гена ГР із патогенезом, тяжкістю перебігу і рівнем контролю БА [373, 462]. Мета-аналіз Fu G. (2018) підтвердив відсутність асоціації ER22/23EK поліморфізму гена ГР з БА [148].

Щодо TthIII поліморфізму гена ГР, то у нашому дослідженні встановлено статистично значимі відмінності у розподілі алелів і генотипів у хворих на БА та практично здорових осіб (χ^2 = 6,278; p = 0,043), а зростання ризику розвитку БА у носіїв TT генотипу (ВШ 2,69; 95 % ДІ (1,24 – 7,09); p = 0,02) порівняно із носіями основного алеля. Це доводить значимість даного поліморфного варіанту у виникненні БА. Аналогічні дані отримані попередньо у дослідженні Panek M (2013) у польській популяції, яке продемонструвало сильний кореляційний зв'язок TT генотипу аналізованого ОНП з рівнем контролю БА [373], що дозволило встановити його важливу роль у розвитку БА як алергічної, так і неалергічної етіології, та кореляцію з конкретним профілем контролю БА. Проте у дослідженні Szczepankiewicz A. (2008) не

встановлено асоціації TthIII поліморфізму гена ГР з наявністю БА [463]. Суперечливість отриманих результатів досліджень щодо ролі ER22/23EK та TthIII поліморфізмів гена ГР у виникненні БА можна пояснити клінічною неоднорідністю даного захворювання, невеликою кількістю пацієнтів, які включені у дослідження, різним віком дебюту та патогенетичною відмінністю різних фенотипів захворювання. Тому, на нашу думку, важливим є вивчення даних поліморфізмів гена ГР в поєднанні із клінічними параметрами, зокрема, віком дебюту БА.

Одним із завдань нашого дослідження було доповнення сучасних знань про генетичні аспекти БА залежно від віку дебюту захворювання з урахуванням ER22/23EK та Tth111I поліморфізмів гена ГР шляхом оцінки частоти генотипів за досліджуваними ОНП, ризику розвитку фенотипів ранньої та пізньої БА. Урахування віку дебюту БА дозволило встановити вірогідну відмінність у розподілі алелів і генотипів за ER22/23EK поліморфізмом гена ГР між хворими на БА із раннім та пізнім початком захворювання (χ^2 = 6,72; p = 0,035). Причому, частота GG генотипу була вищою при ранній (93 %) порівняно із пізньою (86,5 %) БА, алеля G при ранній (96,1 %) порівняно із пізнім (92,9 %). Диференційований аналіз зв'язку ER22/23EK поліморфізму гена ГР із різними фенотипами БА показав, що у хворих із пізнім дебютом відсутній статистично значущий зв'язок у всіх моделях успадкування, а у хворих із раннім дебютом спостерігалось зниження ризику в адитивній моделі (ВШ 0,44; 95 % ДІ (0,23 – 0,81), p = 0,01).

Проаналізовано також розподіл алелів і генотипів за Tth111I поліморфізмами гена ГР залежно від віку початку захворювання для з'ясування ймовірного зв'язку між досліджуваним поліморфним варіантом та даними фенотипами захворювання. Це дозволило встановити вірогідну відмінність у розподілі алелів і генотипів за Tth111I поліморфізмом гена ГР (χ^2 = 10,2; p = 0,006), відсутність зв'язку розвитку пізньої БА із Tth111I поліморфізмом гена ГР та зростання у 3,1 разу (95 % ДІ (1,38 – 8,35), p = 0,01) ризику розвитку ранньої БА у рецесивній моделі успадкування. При цьому,

ризик виникнення БА без урахування віку дебюту зростав у 2,69 рази у гомозигот за рецесивним алелем порівняно із гомозиготами за основним алелем (p = 0,02). Тобто, диференційоване дослідження залежно від віку, яке показало відсутність зв'язку із пізньою БА та зростання ризику ранньої доводить необхідність урахування віку дебюту та частково пояснює суперечливість результатів попередніх результатів, де даний параметр не був врахованим.

Проведено нами також аналіз ймовірного зв’язку між ER22/23EK і Tth111I поліморфізмами гена ГР із ІМТ хворих на БА без та з урахуванням віку дебюту захворювання. Вибір поєднання даних поліморфних варіантів був зумовлений не лише їх високою частотою в популяції європеоїдів, а і тим, що ER22/23EK поліморфізм гена ГР завжди пов'язаний із Т алелем TthIIII поліморфізму [249, 496, 495]. Цей гаплотип, у свою чергу, пов'язаний із відносною резистентністю до ГК, сприятливим метаболічним профілем, відмінностями в складі тіла і м'язовій силі [494, 497]. Нами встановлено наявність статистично вірогідної відмінності в розподілі алелей і генотипів за Tth111I (χ^2 = 50,3; p = 0,001) та ER22/23EK (χ^2 = 39,08; p = 0,001) поліморфізмами гена ГР у хворих на БА залежно від ІМТ. Доведено вищу частоту GG генотипу за ER22/23EK поліморфізмом гена ГР та гомозигот за основним алелем CC за Tth111I поліморфізмом гена ГР у хворих на БА із ЗМТ та ожирінням порівняно із хворими із НМТ.

Вивчення зв'язку ER22/23EK і Tth111I поліморфних варіантів гена ГР із ризиком виникнення ожиріння у хворих на БА показало фенотипічні особливості БА, асоційованої з ожирінням, які залежать від віку дебюту захворювання. Встановлено протективну роль ER22/23EK поліморфізму гена ГР щодо виникнення ранньої БА із ожирінням в рамках наддомінантної (ВШ 0,3; 95 % ДІ (0,1 – 0,83), p = 0,03), а пізньої із ожирінням – (ВШ 0,39; 95 % ДІ (0,15 – 0,9), p = 0,04) в адитивній моделі успадкування. Наші результати співзвучні із даними, отриманими van Rossum (2004), оскільки виявлено вищу частоту GG і AG генотипів у хворих із НМТ порівняно із хворими із ЗМТ та

ожирінням та протективну роль даного поліморфізму в рамках домінантної моделі успадкування [494]. Встановлено також протективний ефект Tth111I поліморфізму гена ГР у наддомінантній моделі (ВШ 0,26; 95 % ДІ (0,12 – 0,52), p = 0,001) щодо ризику розвитку пізньої БА із ожирінням і відсутність зв'язку із ранньою БА.

Диференційований аналіз із урахуванням віку дебюту БА продемонстрував відсутність відмінностей у розподілі генотипів за ER22/23EK поліморфізмом гена ГР залежно від ІМТ у хворих на ранню БА (χ^2 = 5,59; p = 0,232) та її наявність у пацієнтів із пізнім дебютом (χ^2 = 54,6; p = 0,001). Щодо Tth111I поліморфізму гена ГР, то встановлено вищу частоту носіїв CC гомозигот у хворих на ранню і пізню БА за наявності ЗМТ та ожиріння порівняно із хворими із НМТ.

Дослідження особливостей перебігу БА з урахуванням віку дебюту залежно від ER22/23EK і Tth111I поліморфізму гена ГР доповнило сучасні дані щодо ролі генетичних чинників не лише у виникненні БА, а і у тяжкості перебігу різних фенотипів захворювання. Встановлено вірогідну відмінність у розподілі генотипів за ER22/23EK поліморфізмом гена ГР залежно від тяжкості перебігу БА за рахунок вищої частоти AG та AA генотипів у хворих на тяжку БА порівняно із хворими на нетяжку БА (p = 0,001), але ризик розвитку тяжкої БА не залежав від даного поліморфного варіату гена ГР. Урахування віку дебюту дозволило виявити відмінності у розподілі генотипів за ER22/23EK поліморфізмом гена ГР залежно від тяжкості перебігу лише у хворих на БА із пізнім дебютом, що підтверджено вищою частотою гетерозигот AG та гомозигот за мінорним алелем AA у хворих із тяжким перебігом захворювання. Поряд із цим, виявлено протективну роль ER22/23EK поліморфізму гена ГР у домінантній моделі успадкування (ВШ 0,46; 95 % ДІ (0,22 – 0,97), p = 0,04) щодо ризику тяжкого перебігу ранньої БА, а щодо пізньої не встановлено зв’язку в жодній моделі успадкування.

Статистично вірогідну відмінність встановлено у розподілі генотипів за Tth111I поліморфізмом гена ГР залежно від тяжкості перебігу, вищу частоту

гомозигот за мінорним алелем у хворих на тяжку БА порівняно із хворими на нетяжку БА. При цьому, ризик розвитку тяжкої БА у носіїв ТТ генотипу за TthIII поліморфізмом гена ГР був у 3,63 раза вищий (95 % ДІ (1,63 – 9,67), p = 0,001) ніж у гомозигот за основним алелем. Встановлено відмінність у розподілі генотипів за Tth111I поліморфізмом гена ГР лише у хворих на БА із пізнім дебютом, у яких була в 1,9 разу вища частота носіїв гомозигот за мінорним алелем за наявності тяжкого перебігу порівняно із нетяжким. Ризик розвитку тяжкого перебігу БА із раннім і пізнім дебютом залежав від Tth111I поліморфізму гена ГР та зростав у рецесивній моделі щодо ранньої БА у 3,7 рази (p = 0,001) та у 3,46 рази (p = 0,01) щодо пізньої БА.

Проведене дослідження Tth111I поліморфізму гена ГР у дітей хворих на БА показало асоціацію носійства алеля Т (СТ та ТТ генотипів) із тяжчим перебігом БА та вищою частотою загострень порівняно із СС генотипом за TthIIII поліморфізмом гена ГР, а також те, що носії мінорного алеля Т мали нижчі показники ФЗД, як під час загострення, так і в період ремісії, порівняно із носіями СС генотипу. Таким чином, слід зазначити, що Tth111I поліморфізм гена ГР асоційований із тяжкістю перебігу БА, зокрема, СС генотип – із легшим перебігом, менш вираженими загостреннями порівняно із носіями алеля Т (СТ + ТТ).

Підтвердження ролі Tth111I поліморфізму гена ГР у розвитку БА як алергічної, так і неалергічної етіології, та кореляції з конкретним профілем контролю БА відповідно до АСТ™ у дослідженні Panek M., де алель Т корелював із ризиком розвитку фенотипів тяжкої алергічної та тяжкої неалергічної БА та рівнем її контролю за АСТ [374]. У той же час, не знайдено відмінностей у розподілі алелів та генотипів за rs6189/90 (Arg23Lys) і rs10052957 (-3807 C/T або Tth111I) поліморфізмами гену ГР у пацієнтів із тяжкою БА, які потребували високих доз іГК для підтримки контролю над БА, та у пацієнтів з помірною БА, які отримували лікування низькими їх дозами [463]. Дослідження у сербській популяції присвячене вивченню зв’язку між ER22/23EK поліморфізмом гена ГР із ХОЗЛ та із добовою дозою іГК показало

відсутність відмінностей в розподілі генотипів та алелів між пацієнтами із ХОЗЛ та практично здоровими особами ($p > 0,05$). Встановлено також, що носійство гетерозиготного генотипу асоційоване із вищою добовою дозою іГК порівняно із носіями дикого типу поліморфізму ER22/23EK ($p = 0,047$) [121]. У дослідженні Panek M. (2015) досліджено один із ймовірних механізмів зв'язку між тяжкістю перебігу БА, резистентністю до ГК та Tth111I і ER22/23EK поліморфних форм гена ГР на рівні експресії мРНК TGF-β1 у хворих на БА та здорових добровольців. Показано, що Tth111I поліморфізм гена ГР істотно ($p = 0,0115$) корелював з рівнем експресії мРНК TGF-$_{β1}$. Зокрема, ТТ і СС генотипи асоціювали із збільшенням та зменшенням відповідно рівня експресії мРНК ТФР-$β_1$. У разі виникнення Tth111I поліморфних форм гена ГР може спостерігатися зниження здатності ГК пригнічувати експресію TGF-$β_1$, а ER22/23EK поліморфізм не впливав на рівень його експресії [373, 375]. Таким чином, дані результати дослідження демонструють залежність тяжкості перебігу БА від Tth111I поліморфізму гена ГР.

Встановлено, що у хворих на БА рівень контролю вірогідно відрізнявся залежно від генотипу за ER22/23EK поліморфізмом гена ГР ($\chi^2 = 11,14$; $p = 0,025$). За наявності повного контролю БА GG генотип виявлено частіше порівняно із хворими на БА відсутнім контролем. Носії мінорного алеля частіше виявлялись у хворих із неконтрольованим перебігом захворювання. Вивчення рівня контролю БА із раннім і пізнім дебютом залежно від ER22/23EK поліморфізму гена ГР показало його вищий рівень у хворих із раннім та пізнім дебютом носіїв гомозигот за основним алелем порівняно із носіями мінорного алеля А (GA + AA). При цьому, у хворих на ранню БА показники контролю були вірогідно нижчі порівняно із такими у хворих на пізню БА.

Контроль БА залежав від генотипу за Tth111I поліморфізмом гена ГР та був нижчим у носіїв ТТ генотипу порівняно із носіями СТ та СС генотипів. Урахування віку дебюту продемонструвало залежність від генотипу за Tth111I

поліморфізмом гена ГР та нижчий його рівень у носіїв ТТ генотипу порівняно із носіями СТ та СС генотипів. Відмінностей між загальною оцінкою контролю у хворих із раннім і пізнім дебютом не виявлено (p більше 0,05). Наші результати співставимі із даними інших авторів, де виявлено також відмінності у контролі залежно від генотипу за Tth111I поліморфізмом гена ГР та віку дебюту БА: у носіїв СС генотипу БА формувалась у старшому віці порівняно із носіями алеля Т в гомозиготному та гетерозиготному варіантах (p = 0,01). Продемонстровано сильний кореляційний зв'язок ТТ генотипу за Tth111I поліморфізмом гена ГР з високим рівнем контролю тяжкої алергічної та неалергічної БА [374].

Наявність нижчого рівня контролю у хворих на ранню БА носіїв АА генотипу за ER22/23EK поліморфізмом гена ГР порівняно із пізньою може свідчити генетичну детермінованість тяжкості перебігу та клінічної ефективності лікування. Так, у дослідженні Tan D.J. підтверджено, що дорослі пацієнти із ранньою та пізньою БА мають подібну вираженість та частоту клінічних симптомів [466], проте дані фенотипи можуть мати різні етіологічні чинники та патофізіологічні зміни. Наступні дослідження [136, 548] продемонстрували зв'язок окремих генетичних маркерів з підвищеною схильністю до розвитку БА у дитинстві, інших – із пізнім дебютом БА. Встановлено 96 варіантів генетичних факторів ризику специфічних для ранньої БА та три варіанти, які є сильними чинниками ризику розвитку БА у дорослому віці [136]. Поряд із цим, БА із раннім і пізнім початком має і свої спільні генетичні маркери, але їх ефекти більш виражені при БА із раннім дебютом [548], що і продемонстровано в нашому дослідженні на прикладі ER22/23EK поліморфізму гена ГР.

Таким чином, **с**уперечливість та неоднозначність отриманих результатів у різних дослідженнях, у хворих на БА без/та із урахуванням віку дебюту захворювання щодо ролі ER22/23EK та Tth111I поліморфізмів гена ГР у виникненні, тяжкості перебігу та ефективності лікування для забезпечення повного контролю захворювання можна пояснити не лише клінічною

гетерогенністю даного захворювання, що зумовлено різним віком дебюту та патогенетичною відмінністю різних фенотипів захворювання, а і відмінностями у значимості генетичних чинників у пацієнтів із різним віком дебюту БА. Зважаючи на це, доцільним є поглиблене вивчення механізмів патогенезу та генетичних чинників, що зумовлюють виникнення захворювання у різному віці, зокрема, специфічних для ранньої та пізньої БА, а також спільних для обох фенотипів, дозволить розробити профілактичну та терапевтичну фенотип-специфічну тактику ведення таких пацієнтів.

Тому важливим є для забезпечення кращого розуміння механізмів патогенезу БА асоційованої із ожирінням урахування віку дебюту. Це дозволить доповнити фенотипові клініко-анамнестичні, генетичні особливості, патогенетичними механізмами, що, в кінцевому результаті, сприятиме обґрунтуванню доцільності модифікації терапевтичної стратегії хворих із різними фенотипами БА-ожиріння.

Результати дослідження Arg16Gly і Gln27Glu поліморфізмів гена β_2-АР та ER22/23EK і Tth111I поліморфізмів гена ГР дозволило визначити їх зв'язок із виникненням ранньої та пізньої БА із ожирінням, тяжкістю її перебігу та рівнем контролю, що наведено на рисунках 8.2 і 8.3.

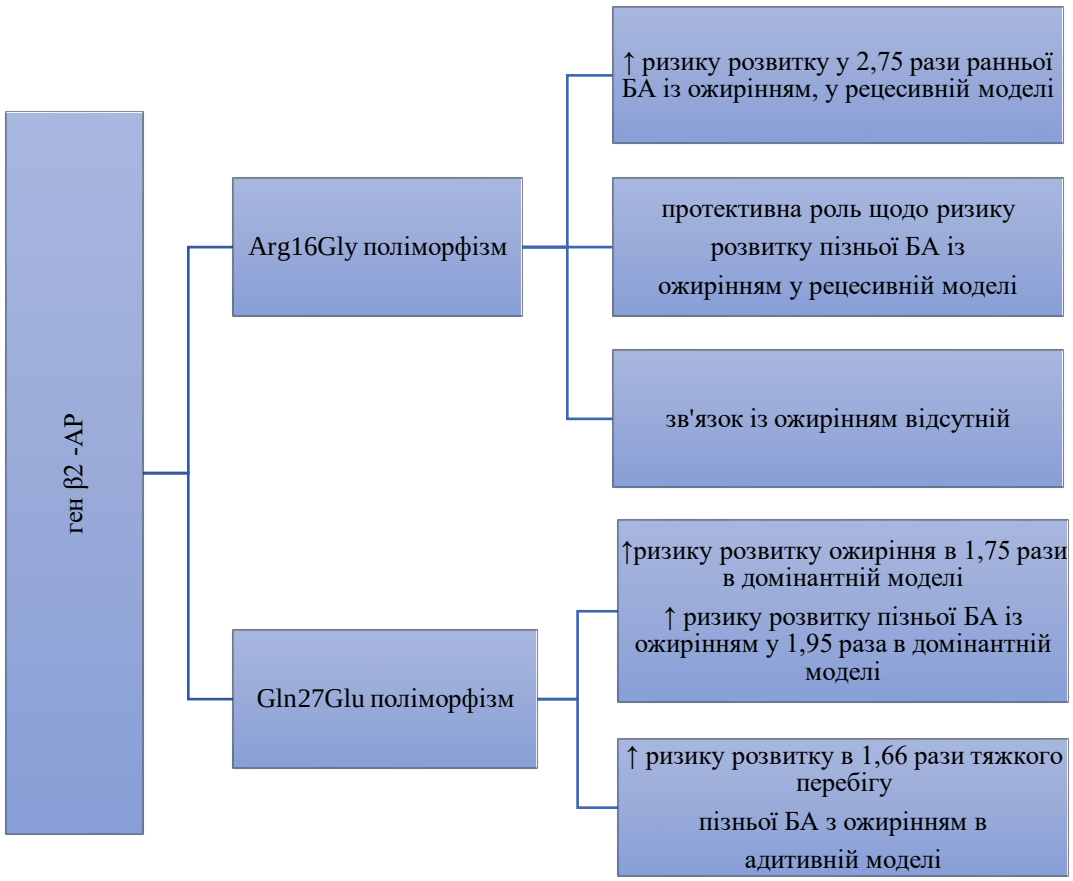


Рисунок 8.2. Зв'язок Arg16Gly і Gln27Glu поліморфізмів гена β_2-адренорецептора із раннью та пізньою бронхіальною астмою із ожирінням.

Важливим в патогенезі БА із ожирінням є не лише доведена роль запалення [119, 154, 397, 412, 437], а і менш вивчені процеси ремоделювання ДШ [118, 198, 197, 439]. Аналіз останніх наукових публікацій показав значимість ремоделювання бронхів для несприятливого перебігу БА. Відомо, що ремоделювання ДШ прогресує по мірі зростання тяжкості захворювання і сприяє прогресуванню дихальної недостатності. Встановлено, що при БА найбільш важливими маркерами ремоделювання ДШ є ММП-1, ММП-9 і ТІМП-1, а дисбаланс між ММП-9 і ТІМП-1 пояснює його прогресування [102, 154, 336].

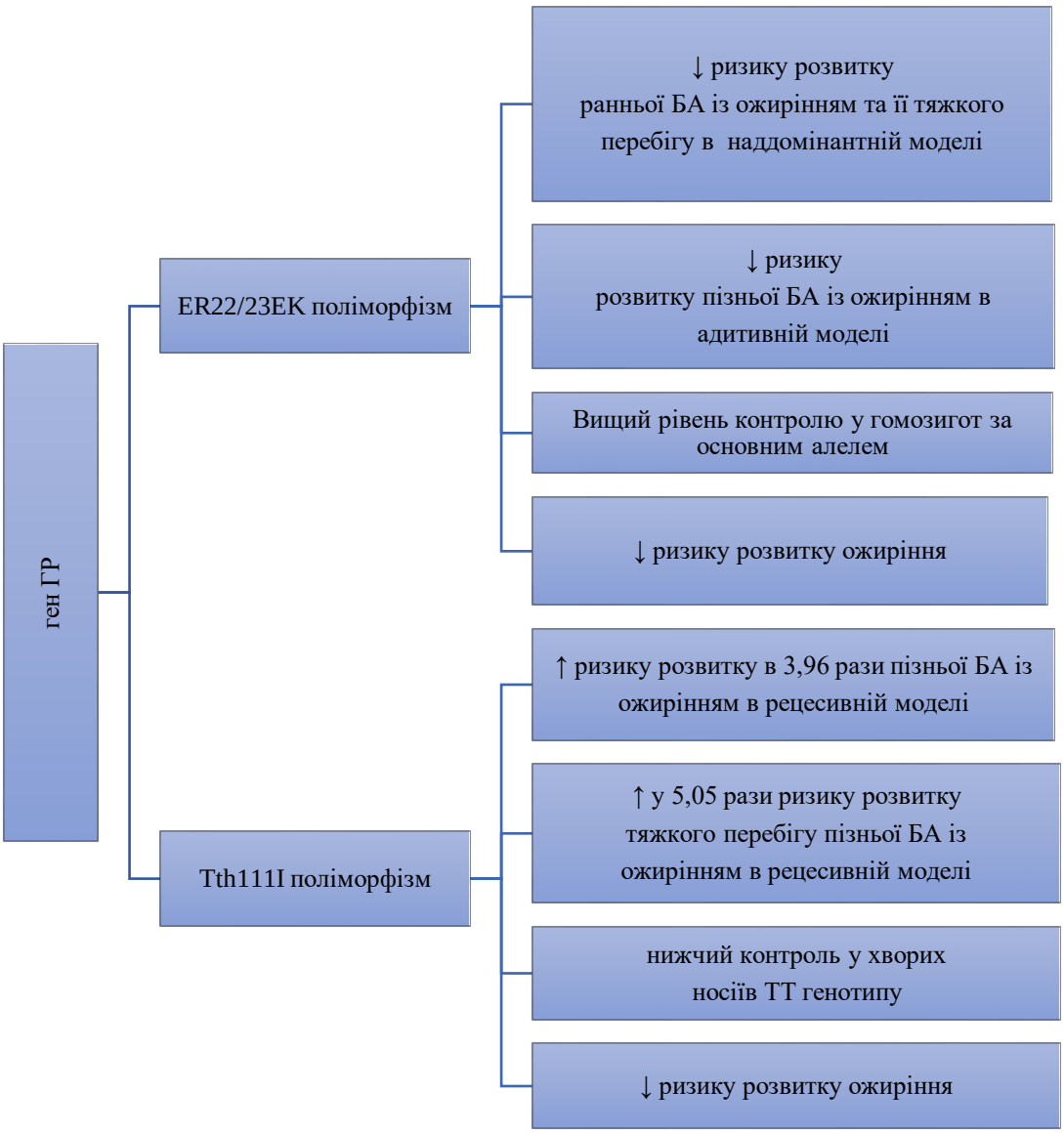


Рисунок 8.3. Зв'язок ER22/23EK і Tth111I поліморфізмів гена глюкокортикоїдного рецептора із раннью та пізньою бронхіальною астмою, асоційованою із ожирінням.

Поряд із цим, наявність ожиріння може сприяти підвищенню продукції ММП, посиленню запалення та ремоделюванню бронхів [78, 268, 439]. Все більше даних клінічних досліджень підтверджують те, що ожиріння модулює функції імунних, епітеліальних клітин, ГМК та фібробластів, змінює клітинний склад ДШ, що призводить до їх ремоделювання [118, 439]. Гетерогенність механізмів його виникнення та прогресування призводить до специфічних ендотипів ремоделювання ДШ при БА [197, 198]. Мало

вивченими залишаються механізми ремоделювання при різних фенотипах БА, а, особливо, у хворих на БА, асоційовану із ожирінням.

Тому наступним завданням нашого дослідження було диференційоване вивчення вмісту маркерів ремоделювання ММП-1, ММП-9 і ТІМП-1 у хворих на БА залежно від ІМТ, тяжкості перебігу та рівня контролю з урахуванням віку дебюту. Встановлено у хворих на БА в сироватці крові вміст ММП-1 вищий в 1,3 рази, ММП-9 − у 3,3 рази, ТІМП-1 – у 3,2 рази порівняно з контролем і вірогідно вище співвідношення ММП-9/ТІМП-1.

Зважаючи на те, що сироваткові рівні ММП-1, ММП-9, ТІМП-1 та їх співвідношення залежать від ІМТ, оскільки жирова тканина вивільняє велику кількість ММП та ТІМП, що регулюється запаленням [78,368], ми провели статистичний аналіз вмісту даних маркерів ремоделювання у хворих на БА з урахуванням їх маси тіла. Встановлено вищі рівні ММП-1, ММП-9 і ТІМП-1 при ожирінні порівняно із такими у хворих на БА із НМТ та ЗМТ. Поряд із цим, зростання протеолітичної активності більш вагоме було при тяжкому перебігу БА порівняно із нетяжким; за відсутності контролю захворювання порівняно із хворими з повним та частковим контролем; у хворих на БА із тривалістю захворювання більше 20 років порівняно із таким при меншій тривалості.

Важливість дослідження маркерів ремоделювання у хворих на БА із ожирінням продиктована недостатньою вивченістю та суперечливістю отриманих даних щодо рівнів ММП-1, ММП-9 та ТІМП-1 у хворих на БА та ожиріння [78, 172, 336, 368, 545**].** Тому ми диференційовано дослідили вміст даних маркерів з урахуванням віку дебюту БА, асоційованої з ожирінням. Це зумовлене і тим, що фенотипи БА-ожиріння і ранньої атопічної, й пізньої без атопії мають свої специфічні відмінності щодо етіології та патогенезу, клінічних проявів [119, 134, 154, 192] та, ймовірно, буде спостерігатись гетерогенність і в механізмах ремоделювання. Нами встановлено збільшення вмісту ММП-1, -9 та ТІМП-1 у хворих на ранню та пізню БА із ожирінням порівняно із практично здоровими, проте їх рівні вірогідно вищі при пізній

(196,6 ± 9,62; 289,8 ± 16,23; 187,5 ± 11,34, нг/мл, відповідно) порівняно із ранньою БА (129,4 ± 7,86; 177,3 ± 9,19; 142,4 ± 12,22 нг/мл, відповідно (всі p менше 0,05). Відомо, що ТІМП-1 подовжує виживання нейтрофілів і активує нейтрофільне запалення через секрецію нейтрофільної еластази та мієлопероксидази [243,434,435], що може частково пояснити вищі рівні ММП-1 та ММП-9 при пізній БА.

Є достатньо наукових даних про те, що вміст ММП зростає залежно від тяжкості БА [102, 336, 396]. Як правило, ремоделювання ДШ присутнє у хворих на БА з легким перебігом та має тенденцію до посилення по мірі зростання тяжкості захворювання, проте може інтенсивно відбуватись на ранніх стадіях захворювання і, навпаки, у дорослих пацієнтів із тривалим анамнезом БА бути мінімальним [117, 179, 197, 198, 215]. Проте в нашому дослідженні така залежність спостерігалась лише у хворих на пізню БА із ожирінням, а при ранній БА лише вміст ММП-9 зростав при тяжкому перебігу, а вміст ММП-1 та ТІМП-1 не залежав від тяжкості. Ймовірно, що отримані нами дані щодо відмінностей у рівнях маркерів ремоделювання при різних фенотипах БА, асоційованої із ожирінням, є доповненням до результатів вчених, які стверджують гетерогенність механізмів його виникнення та прогресування, що призводить до специфічних ендотипів ремоделювання ДШ при БА [197, 198]. Це стосується і вмісту ТІМП-1, який не залежав від тяжкості у хворих на ранню БА та зростав при тяжкому перебігу пізньої БА порівняно із нетяжким перебігом. Попередньо встановлено, що вміст ТІМП-1 збільшувався разом із тяжкістю БА [102, 336], хоча в іншому дослідженні не демонстрував істотних змін залежно від перебігу [335].

Нами встановлено, що рівні ММП-1, ММП-9 та ТІМП-1 у хворих на ранню та пізню БА із ожирінням були вищими за відсутності контролю захворювання порівняно із хворими з повним та частковим контролем. При пізньому дебюті БА вміст ММП-1, ММП-9 і ТІМП-1 був вірогідно вищим порівняно із таким у хворих на ранню БА із ожирінням. Отримані нами дані співзвучні із результатами попередніх досліджень, які продемонстрували вищі

сироваткові рівні ММП-9, ТІМП-1 і ММП-9/ТІМП-1 у хворих на неконтрольовану БА порівняно із контрольованою, що, на думку авторів, дозволяє розглядати їх в якості неінвазивних маркерів ремоделювання ДШ [335, 336, 338]. Проте, результати нашого дослідження вносять уточнення щодо більш вагомого зростання металопротеолітичної активності саме у хворих із пізнім дебютом БА порівняно із раннім.

Дослідження вмісту TGF-ß$_1$ у хворих на БА зумовлене тим, що він є плейотропним та багатофункціональним фактором росту, основним регулятором імунних реакцій, що спричиняють фіброз. Поряд із ММП та ТІМП-1, TGF-ß$_1$ відіграє ключову роль у запаленні, як сильний фактор хемоатракції, викликаючи накопичення макрофагів і гранулоцитів, і, як профіброзний чинник [516]. TGF-ß$_1$ впливає на субепітеліальний фіброз ДШ шляхом збільшення осадження колагену I та III типів, фібронектину та протеогліканів, індукції диференціювання фібробластів в міофібробласти, посилення їх проліферації [380, 418, 514]. Відомо, що при ожирінні рівень прозапального та профіброзного TGF-β_1 зростає, що може свідчити про роль даного чинника в патогенезі БА, пов'язаної з ожирінням [366]. Основними механізмами, що лежать в основі участі TGF-β1 у багатьох розладах, пов'язаних з ожирінням, є ремоделювання, фіброз і відкладення ЕЦМ [516]. При цьому, важливо зазначити, що БА характерна клінічна гетерогенність, яка залежить від віку дебюту, що є провідним чинником для ідентифікації фенотипів захворювання – ранньої атопічної та пізньої без атопії [134], що відрізняються патогенетичними механізмами розвитку, відповіддю на лікування [192, 193, 207, 467]. Це і зумовило інтерес до дослідження ролі TGF-β_1 у перебігу, контролі БА, зокрема, БА, асоційованої із ожирінням, з урахуванням фенотипу захворювання.

Результати попередніх досліджень показали, що рівні TGF-β_1, як Th2-клітинного медіатора, у сироватці, тканинах і БАЛ підвищуються при БА [300, 543]. Експресія TGF-β_1 здійснюється багатьма типами клітин, включаючи еозинофіли, макрофаги, фібробласти, ендотеліальні клітини та ГМК судин,

епітеліальні клітини, отриманими із ДШ хворих на БА, й індукується прозапальними сигнальними шляхами, зокрема, активацією NF-κB [516]. Вміст TGF-β_1 зростає під впливом інгаляційних алергенів, які сенсибілізують дендритні клітини, стимулюють проліферацію Th2 клітин і подальше вивільнення цитокінів (ІЛ-4, ІЛ-5 і ІЛ-13). Еозинофіли, як основне джерело TGF-ß$_1$ у біоптатах бронхів хворих на БА, відіграють важливу роль у їх ремоделюванні, активуючи епітеліальні клітини до продукції профіброзних медіаторів, включаючи TGF-β_1, що контролюють хронічне запалення та стимулюють фібробласти і міофібробласти до продукції колагену, протеогліканів і глікопротеїнів [47, 320, 380]. Це свідчить про те, що запальні та алергічні механізми індукують вивільнення TGF-ß$_1$ [516].

Встановлені нами вищі рівні TGF-β_1 у хворих на БА без урахування ІМТ та віку дебюту (48,3 ± 1,08) пг/мл порівняно із практично здоровими особами (33,9 ± 1,01) пг/мл (p = 0,001) співзвучні із даними інших дослідників [300, 353, 359, 360, 361**].**

Відомо, що продукція TGF-β_1 модулюється зміненим метаболічним статусом при ожирінні у хворих на БА [516] і сироватковий рівень TGF-β_1 вищий при ожирінні, ніж при НМТ [366]. Це може свідчити про роль даного чинника в патогенезі БА, пов'язаної з ожирінням. Нами встановлено вірогідно вищий рівень TGF-β_1 у хворих на БА із ожирінням (55,8 ± 2,09) пг/мл порівняно із таким за наявності НМТ і ЗМТ (48,5 ± 1,92; 41,0 ± 1,39) пг/мл. Це співставимо із результатами інших дослідників [307, 516], які продемонстрували вищий його вміст за наявності ожиріння у хворих на БА порівняно з НМТ. При цьому, максимальний його рівень був у хворих на ранню БА, асоційовану із ожирінням (70,3 ± 3,09, пг/мл). Це можна пояснити тим, що БА із раннім дебютом асоційована із еозинофільним типом запалення [134, 192, 193**]**, а еозинофіли є основним джерелом TGF-ß$_1$ як Th2 клітинного медіатора у ДШ хворих на БА та стимулюють епітеліальні клітини до його продукції [320, 516]. Рівень TGF-β_1 зростав у хворих на БА по мірі збільшення її тривалості, тяжкості перебігу, що співзвучно із даними [218, 320, 353], які

продемонстрували аналогічний зв'язок. Проте в іншому дослідженні порівняння рівнів TGF-ß$_1$ у сироватці хворих на атопічну та неатопічну БА із стабільним перебігом та у здорових не виявило відмінностей, а також – кореляції між вмістом TGF-ß$_1$ із дозуванням і тривалістю лікування іГК [122].

Встановлений в дослідженні Neveen Hassan (2015) вищий вміст TGF-β_1 в сироватці крові у хворих на частковоконтрольовану та неконтрольовану БА порівняно із контрольованою [353], підтверджено і в нашому дослідженні. Проте слід зазначити, що рівень TGF-β_1 залежав від віку дебюту та був вищим у хворих на БА із раннім дебютом захворювання порівняно із пізнім. У хворих на неконтрольовану ранню БА вміст TGF-β_1 був в 1,7 разу вищим порівняно із таким у хворих на пізню неконтрольовану БА.

Отримані результати досліджень, які вивчали експресію TGF-β_1 при БА та при ожирінні, показали суперечливі результати. Причини даних неоднозначних результатів пов'язані, очевидно, з різною кількістю обстежених хворих, ймовірно, їх популяційною специфікою, різними фенотипами захворювання у пацієнтів, їх масою тіла і методами визначення експресії TGF-β_1. Тому, на нашу думку, доцільним є визначення вмісту TGF-β_1 у хворих на БА із урахуванням фенотипу захворювання, особливо, віку виникнення БА, її тривалості, рівня контролю захворювання, типу запалення у бронхах. Визначення вмісту TGF-β_1 із урахуванням фенотипу захворювання, віку дебюту, ІМТ пацієнтів, оскільки попередньо не вивчались відмінності в активності TGF-β_1 між хворими на БА залежно від ІМТ. Це є важливим з тієї точки зору, що рівні TGF-β_1 зростають по мірі збільшення маси тіла. Очевидно, це може пояснити отримані суперечливі результати і поглибити наше розуміння ролі TGF-β_1 у патофізіології БА, асоційованої із ожирінням, із різним віком дебюту, а також служитиме підґрунтям для розробки модифікованих методів лікування задля попередження виникнення ремоделювання ДШ та його гальмування.

Таким чином, отримані нами результати доповнюють відомі механізми обтяжливої ролі TGF-β_1 у перебігу БА, асоційованої із ожирінням, залежно від

віку дебюту. З'ясування вмісту TGF-β_1 у хворих на БА з урахуванням ІМТ, клініко-функціональних характеристик, тяжкості перебігу, контролю дозволило встановити фенотипові відмінності БА, асоційованої із ожирінням, залежно від віку дебюту, що полягають у вірогідно вищому рівні даного маркера у хворих на ранню БА із ожирінням порівняно із пізньою.

Відомо, що, як ожиріння, так і дефіцит вітаміну D, пов’язані з посиленням симптомів БА у дітей і дорослих [547]. Ожиріння асоціює із збільшенням вмісту прозапальних медіаторів (С-РБ, ФНП-α, TGF-β, лептин, ІЛ-6, тощо), а також – із зниженням рівня вітаміну D, який є плейотропним медітором [38, 43, 184]. Відомо, що механізмами зниження є його секвестрація та розподіл у великій масі жирової тканини, а також – гальмування експресії CYP2R1 та печінкової 25-гідроксилази [184, 329, 414]. Дефіцит вітаміну D здатний сприяти збільшенню експресії TGF-β_1, що індукує фіброз легень [285, 443, 509]. Ці результати свідчать про зв’язок між ожирінням та низьким вмістом вітаміну D, надлишковою експресією TGF-β_1 та розвитком фіброзу легень. Дефіцит вітаміну D також може сприяти посиленню ГРБ, вираженості клінічних симптомів [115, 184, 365, 378]. При цьому, відомо про клінічну неоднорідність БА залежно від віку дебюту [134], що зумовлена відмінністю патогенетичних механізмів розвитку, відповіддю на лікування [192, 207, 467]. Це й зумовило інтерес і стало підґрунтям до вивчення рівня вітаміну D у хворих на БА, асоційовану із ожирінням, із різними фенотипами залежно від тривалості захворювання, тяжкості перебігу, рівня контролю.

Відомо, що вітамін D, крім участі у метаболізмі кальцію та кісткової тканини, пов'язаний із різними фізіологічними функціями організму, а його рецептор виявляється у всіх тканинах, включаючи антигенпрезентуючі клітини, такі як альвеолярні макрофаги, дендритні клітини, бронхіальні епітеліальні клітини, легеневі фібробласти, адипоцити [115, 184, 365, 378]. Низкою досліджень показано позитивну кореляцію між недостатністю вітаміну D (рівень 25(OH)D у сироватці крові менше 30 нг/мл) і клінічними проявами БА [187, 547]. Аналіз у великій вибірці дорослих британців зв'язку

між рівнем вітаміну D, БА, ФЗД, частотою госпіталізацій також показало, що концентрація вітаміну D позитивно пов'язана з $ОФВ_1$, ФЖЕЛ. Дефіцит вітаміну D був асоційованим із більш високим ризиком БА та симптомів, а також − з нижчою ФЗД [547]. Встановлений нами нижчий вміст вітаміну D у хворих на БА (31,9 ± 0,62) нг/мл порівняно із практично здоровими особами (43,1 ± 1,04) нг/мл (p = 0,001) співзвучний із результатами попередніх дослідників [187, 547]. Окрім того, низкою досліджень виявлено, що дефіцит вітаміну D тісно пов'язаний з ожирінням і може сприяти посиленню ГРБ, тяжкості перебігу та розвитку фіброзу легень [184, 275]. Низький рівень вітаміну D у хворих на БА та за наявності ожиріння продемонстрували і інші автори [187, 365, 464]. Проте дослідження Reinehr T. (2018) заперечило факт зниження рівня вітаміну D у хворих на БА із ожирінням [410]. Зважаючи на суперечливість даних, ми дослідили вміст вітаміну D у хворих на БА залежно від ІМТ та виявили, що у хворих на БА із ожирінням нижчий його рівень порівняно із хворими на БА із НМТ і ЗМТ. Це доводить важливу роль ожиріння у формуванні дефіциту вітаміну D у хворих на БА.

Зважаючи на гетерогенність БА, асоційованої із ожирінням, що включає специфічні фенотипи, зумовлені як генетичними чинниками, так і різним віком дебюту [58, 134, 136, 341], а також на невивченість даної проблеми в Україні, ми дослідили вміст вітаміну D залежно від віку дебюту, тривалості БА, тяжкості перебігу, рівня контролю. Вміст вітаміну D був нижчим у хворих на ранню БА (27,1 ± 0,86 нг/мл) порівняно із таким у хворих на пізню БА (36,4 ± 0,78 нг/мл) (p = 0,001). При цьому, БА із раннім дебютом асоційована із зниженим рівнем вітаміну D незалежно від ІМТ пацієнтів (29,2 ± 1,71; 27,7 ± 1,31; 24,9 ± 1,43 нг/мл, відповідно, p = 0,11), а пізня БА – із зниженням вмісту вітаміну D лише за наявності ожиріння (25,3 ± 0,81 нг/мл) порівняно із НМТ (42,5 ± 1,42) та ЗМТ (41,8 ± 1,08) нг/мл (p = 0,001). Тобто, у хворих на БА із ожирінням з раннім дебютом був нижчий вміст вітаміну D порівняно із таким у хворих на пізню БА із ожирінням.

Поряд із цим, нами показано, що вміст вітаміну D був нижчим при тривалості БА більше 20 років (26,6 ± 1,20) порівняно із таким при тривалості 10 – 20 (31,8 ± 0,84) та менше 10 років (37,7 ± 1,15) нг/мл (p = 0,001) у всіх хворих на БА без урахування ІМТ, а також за наявності супутнього ожиріння. Зниженню вмісту вітаміну D більш виражене було при тяжкому перебігу порівняно із нетяжким, особливо, за наявності ожиріння. Це співставимо із результатами інших авторів [74, 187, 275], які виявили зв'язок між БА, зниженням легеневої функції та рівнем вітаміну D. Зв’язок між дефіцитом вітаміну D і низьким контролем БА, частотою тяжких загострень БА можна пояснити плюрипотентним впливом вітаміну D на імунні клітини, що сприяє посиленню запалення. Підтвердженням цього є також дослідження Mohammadzadeh I. (2020), яке показало, що тяжкість загострення та вміст IgE в сироватці крові обернено корелювало з рівнями вітаміну D [340]. Окрім того, метаболічні зміни за наявності ожиріння можуть призвести до дефіциту вітаміну D, який посилює сигналізацію TGF-β_1 і експресію прозапальних цитокінів, що сприяє посиленню розвитку ГРБ і фіброзу легень [365, 443]. Декілька інших досліджень також продемонстрували тісний зв’язок між дефіцитом вітаміну D і посиленою експресією TFG-β_1 [285, 509], що підтверджує зв’язок між дефіцитом вітаміну D, надлишковою експресією TGF-β_1 та розвитком фіброзу легень. Це підтверджено у нашому дослідженні найвищим рівнем TGF-β_1 у хворих на ранню БА із ожирінням, що поєднувалось з мінімальним вмістом вітаміну D. Однак детальний механізм того, як вітамін D послаблює передачу сигналу TGF-β_1 невідомий. Відомо, що вітамін D знижує проліферацію легеневих фібробластів, стимульовану TGF-β_1, і зменшує продукцію фібробластів, колагену, фібронектину, а також − опосередковану TGF-β_1 епітеліально-мезенхімальну трансформацію [184]. Тобто, зв'язок між низьким вмістом вітаміну D із тяжким і неконтрольованим перебігом може бути поясненим впливом на продукцію, як прозапальних медіаторів, так і TGF-β_1, що посилює запалення та ремоделювання ДШ. Таким чином, виявлена нами залежність між вмістом вітаміну D, тяжкістю перебігу

та рівнем контролю демонструє роль його дефіциту в обтяженні клінічного перебігу БА та заслуговує подальшого вивчення у хворих на БА з урахуванням різних фенотипів захворювання з метою оптимізації результатів лікування.

Зважаючи на те, що одним із важливих завдань цього етапу дослідження був пошук можливих фенотипових відмінностей щодо вмісту маркерів ремоделювання та вітаміну D у хворих на БА із ожирінням залежно від віку дебюту, ми підсумовуємо їх на рисунку 8.4.

На сьогоднішній день відомо, що таргетна спеціальна фармакотерапія фенотипу БА із ожирінням відсутня, а рекомендоване загальноприйняте базисне лікування, хоча ефективність його нижча або відсутня [204, 207, 305, 402, 469, 470, 475]. При цьому, підґрунтям для прогнозування відповіді на іГК може бути запальний фенотип у пацієнтів із БА та ожирінням: пацієнти із еозинофільним запаленням демонструють позитивну відповідь на іГК, а з нейтрофільним – низьку [386, 475]. Біологічна терапія також неоднаково ефективна, оскільки гальмує Th2-тип запалення та є неефективна при нейтрофільній БА [135, 154], для лікування якої перспективними є антитіла до стромального лімфопротеїну, азитроміцин, інгібітори фосфодіестерази та антихолінергічні засоби [326, 526]. На даний час є низька доступність біологічної терапії для лікування еозинофільної БА, відсутність на фармринку України антитіл до стромального лімфопротеїну – для нейтрофільної БА та фармакологічних методів гальмування ремоделювання ДШ. Тому орієнтація на маркери ремоделювання в якості мішені лікування є актуальною проблемою у терапії БА, оскільки відсутні конкретні ліки, орієнтовані на гальмування їх активності [124, 198, 204, 402]. Дана проблема потребує подальших клінічних досліджень з метою пошуку препаратів, які б могли доповнити обмежений вплив базисної терапії на процеси запалення та ремоделювання ДШ у хворих на БА із ожирінням.

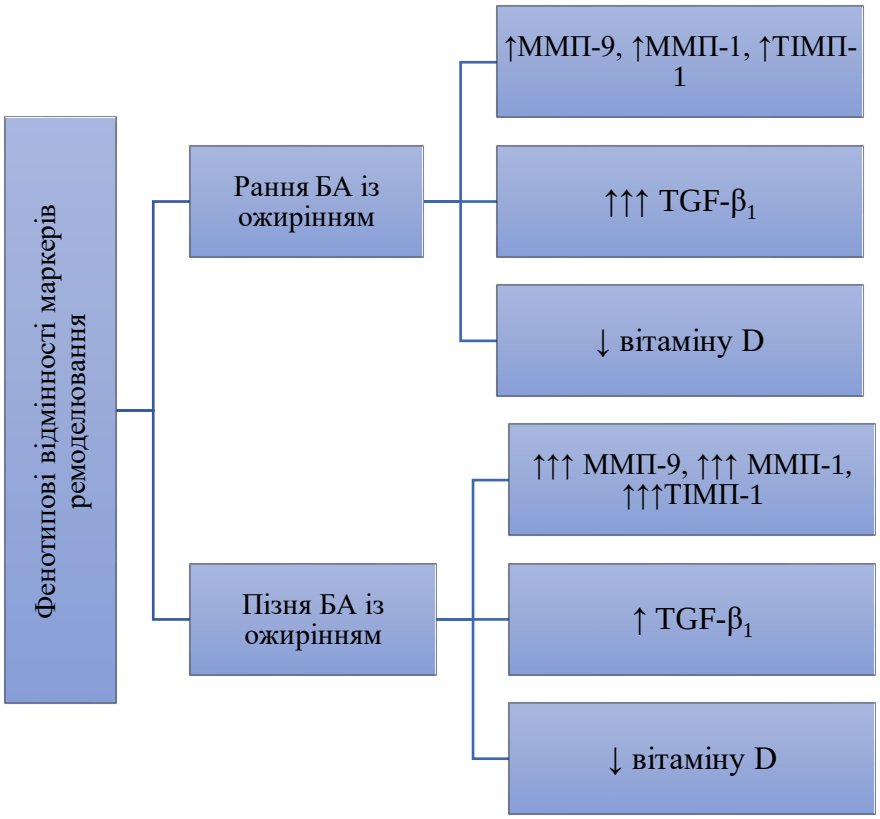


Рисунок 8.4. Відмінності за рівнем маркерів ремоделювання та вітаміну D у хворих на бронхіальну астму із ожирінням із різним віком дебюту.

У якості препаратів, які здатні гальмувати запалення, продукцію ММП [46, 253, 323, 348], ІЛ-17 [420, 421], фібронектину та диференціацію фібробластів у відповідь на TGF-β_1 [433] ми розглянули статини. Поряд із статинами, наш вибір зосередився на застосуванні вітаміну D, що може бути обґрунтованим не лише його недостатнім рівнем за наявності ожиріння, а і його здатністю пригнічувати експресію TGF-β_1 і маркерів ЕЦМ та фіброз легень [187, 201, 377, 451**].** Зважаючи на фенотипові особливості, які останнім часом активно вивчаються, щодо етіології, патогенезу, клінічних проявів та ефективності лікування хворих на БА із ожирінням залежно від віку дебюту [192, 193], наступним завданням була порівняльна оцінка клінічної та лабораторної ефективності залучення аторвастатину та вітаміну D до базисного лікування хворих на БА із ожирінням залежно від віку дебюту.

Аналіз контролю БА показав, що 12 (12,0 %) пацієнтів із раннім дебютом та 5 (5,3 %) із пізнім мали повний контроль, у зв´язку з чим вони були

виключені з подальшого дослідження. Усім пацієнтам проведена корекція доз іГК та оцінка контролю через 4 тижні, після чого залишилось 65 хворих із раннім дебютом та 68 – із пізнім, які мали частковий або відсутній контроль. З метою вивчення впливу залучення аторвастатину і вітаміну D на вміст маркерів ремоделювання та клінічну ефективність пацієнти I (n = 65) та II груп (n = 68) були поділені методом рандомізації на три підгрупи А, Б і В залежно від призначеного лікування. Хворі ІА (n = 23) та ІІА (n = 22) підгруп отримували базисне лікування у поєднанні з 4000 Од вітаміну D; ІБ (n = 20) та ІІБ (n = 25) – у доповнення до базисного аторвастатин по 10 мг на добу; ІВ (n = 22) та ІІВ (n = 21) – лише базисне лікування.

Ми встановили, що вплив базисної терапії та її поєднання з аторвастатином і вітаміном D на вміст маркерів ремоделювання та виявили, що вплив базисної терапііїї на ММП-1, ММП-9 та ТІМП-1 є менш вираженим порівняно із комплексною терапією із залученням аторвастатину. Особливо ефективним був вплив на дані маркери на фоні залучення аторвастатину у хворих на пізню БА із ожирінням, у яких визначено максимальний їх рівень. Встановлено зниження у них вмісту ММП-1 у 2,4 рази, ММП-9 – у 2,7 рази та ТІМП-1 – в 1,7 рази, чого не відбувалося на тлі базисної терапії та при її поєднанні із вітаміном D. Менш виражений вплив на вміст ММП-1, ММП-9 та ТІМП-1 можна пояснити тим, що іГК діють більше на активність запалення, ніж ремоделювання, а наявність вже бронхіальних структурних змін може пояснити їх обмежену клінічну відповідь [204]. Проте низкою досліджень показано, що ГК впливають, як на запальні процеси, так і на процеси ремоделювання ДШ при БА, хоча їх вплив на ЕЦМ, ММП та ТІМП мало виражений [81, 124].

Отримані нами результати співставні із даними Thomson N.C. (2015), який показав, що лікування аторвастатином самостійно або в комбінації з іГК знижувало вміст прозапальних цитокінів, хемокінів та факторів росту, які не реагували на монотерапію іГК, концентрацію ММП-8, ММП-9 порівняно з монотерапією іГК [476]. Статини зменшували також вміст запальних

біомаркерів – високочутливого СРБ, ІЛ-6, ІЛ-8 і sCD14, секрецію білка-1 хемоаттрактанта моноцитів, що призводить до зниження рекрутування лейкоцитів під час запалення, що асоційоване із зниженням металоппротеолітичної активності поряд із вірогідним зменшенням метаболічних порушень і рівнів прозапальних цитокінів [88, 421].

Дослідження TGF-ß$_1$ в динаміці різних методів лікування показало, що вміст TGF-β_1 вірогідно знижувався у хворих ІА, ІІА та ІІБ підгруп, а у хворих ІБ, ІВ, ІІВ – не змінювався. Зниження TGF-β_1 у хворих ІА і ІІА підгруп поєднувалось із зростанням вмісту вітаміну D. Ці дані співставні із результатами Han H. (2021), Li S.R. (2019), які показали, що добавки вітаміну D знижують експресію TGF-β_1 та прозапальних цитокінів, гальмують розвиток фіброзу легень та ГРБ і можуть мати терапевтичний потенціал при БА з ожирінням [184, 285]. Механізм того, як вітамін D послаблює передачу сигналів TGF-β_1, залишається незрозумілим. Однак, оскільки рецептор вітаміну D може негативно регулювати профібротичні ефекти передачі сигналів TGF-β_1 шляхом інгібування фосфорильованого Smad-2/3, додавання вітаміну D може запобігти фіброзу легень.

Поряд із цим, виявлено негативний кореляційний зв'язок середньої сили у хворих I ($r = -0{,}523$; $p = 0{,}001$) та II ($r = -0{,}379$; $p = 0{,}001$) груп між вмістом вітаміну D та TGF-β_1. Таким чином, чим нижчий був рівень вітаміну D у хворих на ранню та пізню БА із ожирінням, тим вищі були показники рівнів TGF-β_1. Дефіцит вітаміну D здатний сприяти збільшенню експресії TGF-β_1 [285, 443], що свідчить про зв’язок між ожирінням, низьким вмістом вітаміну D, надлишковою експресією TGF-β_1 та розвитком фіброзу легень [184, 365, 378]. Декілька інших досліджень також продемонстрували тісний зв’язок між дефіцитом вітаміну D і посиленою експресією TFG-β_1 [285, 509], вмістом IgE [340], що підтверджує зв’язок між дефіцитом вітаміну D, активністю алергічного запалення, надлишковою експресією TGF-β_1 та розвитком фіброзу легень. Відомо, що вітамін D послаблює передачу сигналу TGF-β_1, знижує проліферацію легеневих фібробластів, стимульовану TGF-β_1,

продукцію фібробластів, колагену, фібронектину, а − також опосередковану TGF-β_1 епітеліально-мезенхімальну трансформацію [184]. Тобто, зв'язок між низьким вмістом вітаміну D і високим TGF-β_1 може бути поясненим зростанням продукції на фоні дефіциту вітаміну D прозапальних медіаторів, TGF-β_1, що посилює запалення та ремоделювання ДШ [365**]**.

Залучення аторвастатину у хворих на пізню БА сприяло вищому контролю у хворих ІІБ порівняно із ІІА та ІІВ підгруп. Це співставимо із результатами мета-аналізу Thomson N.C. (2015), який продемонстрував зниження симптомів під впливом статинів у хворих на БА курців, що пов'язане із деякими локальними протизапальними ефектами в ДШ, із зменшенням відвідувань невідкладної допомоги, вживання пероральних ГК та частоти госпіталізацій. Даним пацієнтам притаманне нейтрофільне запалення, що супроводжується підвищенням металопротеолітичної активності [476], зниження якої можуть забезпечувати статини. Важливими є результати F. Holguin (2011), які стверджують, що хворим на пізню БА із ожирінням притаманний нейтрофільний тип запалення [192], що може пояснити їх вищу ефективність у хворих ІІБ підгрупи. Вплив статинів на симптоми БА завдяки своїй протизапальній дії підтверджено в дослідженні Nageeb E.S. (2019) [348]. Застосування аторвастатину сприяло покращенню показника АСТ порівняно із плацебо [323], знижувало частоту госпіталізацій/візитів за невідкладною допомогою з приводу БА [482]. Отримані дані підтверджують роль статинів у профілактиці загострень, контролі симптомів БА та можуть рекомендувати використання їх в якості додаткової терапії.

Дослідження ФЗД в динаміці лікування показало вірогідне підвищення показника $ОФВ_1$ у хворих ІА (13,3 %) і Б (7,5 %) підгруп, але у ІА підгрупі він був вірогідно вищим порівняно із ІБ ($p = 0,006$) та ІВ ($p = 0,002$) підгрупами. ФЖЄЛ вірогідно збільшилась лише в А підгрупі ($p = 0,003$). Приріст $\Delta ОФВ_1$ спостерігався у всіх підгрупах, але вірогідно не відрізнявся.

У хворих ІІ групи встановлено вірогідне зростання $ОФВ_1$ у А, Б і В підгрупах. При цьому, показник $ОФВ_1$ був вищим у хворих ІІБ підгрупи порівняно із таким у хворих ІІА (p = 0,001) та ІІВ (p = 0,031) підгруп. Показники ФЖЄЛ і $ОФВ_1$/ЖЄЛ вірогідно зростали лише у ІІА і ІІБ підгрупах, а $\Delta ОФВ_1$ мав незначне зростання на рівні тенденції. Вплив аторвастатину на ФЗД у хворих ІІБ підгрупи співставимий із результатами Sun S.i співавт. (2017), які повідомили, що статини у хворих на БА із ожирінням здатні покращувати ФЗД [457**].**

Результати мета-аналізу Keeya Sunata (2022) продемонстрували покращення показників АСТ, ACQ під впливом статинів порівняно з плацебо, зменшення кількості звернень за невідкладною допомогою, пов'язаних з БА, медикаментів, необхідних для лікування БА, без суттєвих змін з боку ФЗД [458]. Ще один мета-аналіз підтвердив позитивний вплив статинів на клінічну симптоматику у хворих на БА за шкалами ACQ та АСТ, зниження С-РБ у сироватці крові, кількості еозинофілів у мокротинні без покращання ФЗД [540]. Встановлено, що хворі на тяжку БА із ожирінням, які використовували статини, мали кращий контроль симптомів БА за АСТ порівняно з неспоживачами, але не було статистично значущих відмінностей у ФЗД, використанні ГК чи бронходилататорів, периферичній еозинофілії між двома групами [536, 537]. Результати цього дослідження також показали, що пацієнти з тяжкою БА можуть отримати користь від додавання до лікування статинів. Оскільки дослідницька популяція була із ожирінням, то фенотип астма-ожиріння може бути об'єктом для подальших клінічних досліджень з оцінки безпеки та ефективності статинів при тяжкій формі БА. Незважаючи на відсутність в окремих дослідженнях відмінностей за показниками спірометрії та пікфлуометрії, доведено кращий контроль БА за ACQ та зниження ризику загострень, що свідчить про позитивний вплив статинів на лікування БА [253, 506**].**

Попередньо у дослідженні M. Alabed (2022) показано, що статини доповнюють сучасне базисне лікування БА своїм впливом на кілька механізмів, залучених до процесів запалення та ремоделювання, та можуть бути потенційним терапевтичним варіантом для різних фенотипів БА [46]. Наші результати оптимізували використання статинів для лікування БА шляхом внесення уточнення щодо можливості та доцільності застосування статинів у хворих на БА, оскільки нами продемонстровано їх більш вагомий вплив на вміст маркерів ремоделювання та клінічну ефективність (рівень контролю, ФЗД) саме у хворих на пізню БА із ожирінням. Таким чином, нами виділено підгрупу пацієнтів із статинчутливою БА, якими є хворі на пізню БА із ожирінням, для яких найбільш корисними можуть бути статини.

Вивчення рівня контролю та показників ФЗД показало, що вищий контроль та показники $ОФВ_1$, ФЖЄЛ у хворих на ранню БА із ожирінням було досягнуто за допомогою поєднання базисної терапії з вітаміном D, а у хворих на пізню БА – при залученні аторвастатину. Отримані нами дані щодо вищої клінічної ефективності у хворих ІА підгрупи, які отримували у доповнення до базисної терапії вітамін D, що підтверджено підвищенням рівня контролю порівняно із таким у хворих Б ($p = 0,01$) та В ($p = 0,037$) підгруп. Це можна пояснити тим, що залучення до базисної терапії вітаміну D не вплинуло більш вагомо на вміст ММП і ТІМП-1 порівняно лише з базисною терапією. Проте відомо, що він здатний пригнічувати ремоделювання ДШ у хворих на БА із ожирінням, не впливаючи на вміст ММП та ТІМП-1, але запобігаючи збільшенню експресії $TGF\text{-}\beta_1$ та має синергічний ефект з протиастматичними препаратами [285, 377, 451]. Наші результати щодо клінічної ефективності застосування вітаміну D співставні із даними Ramadan A. (2023), що продемонстрували зниження експресії гена мРНК TGF-β ($p = 0,04$) на фоні використання вітаміну D поряд із покращенням контролю БА та спірометричних параметрів [403]. Проте наші результати вносять уточнення щодо вищої доцільності та необхідності застосування вітаміну D у хворих на БА із ожирінням та раннім дебютом.

Як підсумок нашого дослідження, результати залучення аторвастатину та вітаміну D до лікування хворих на БА із ожирінням представлені на рисунках 8.5 і 8.6.

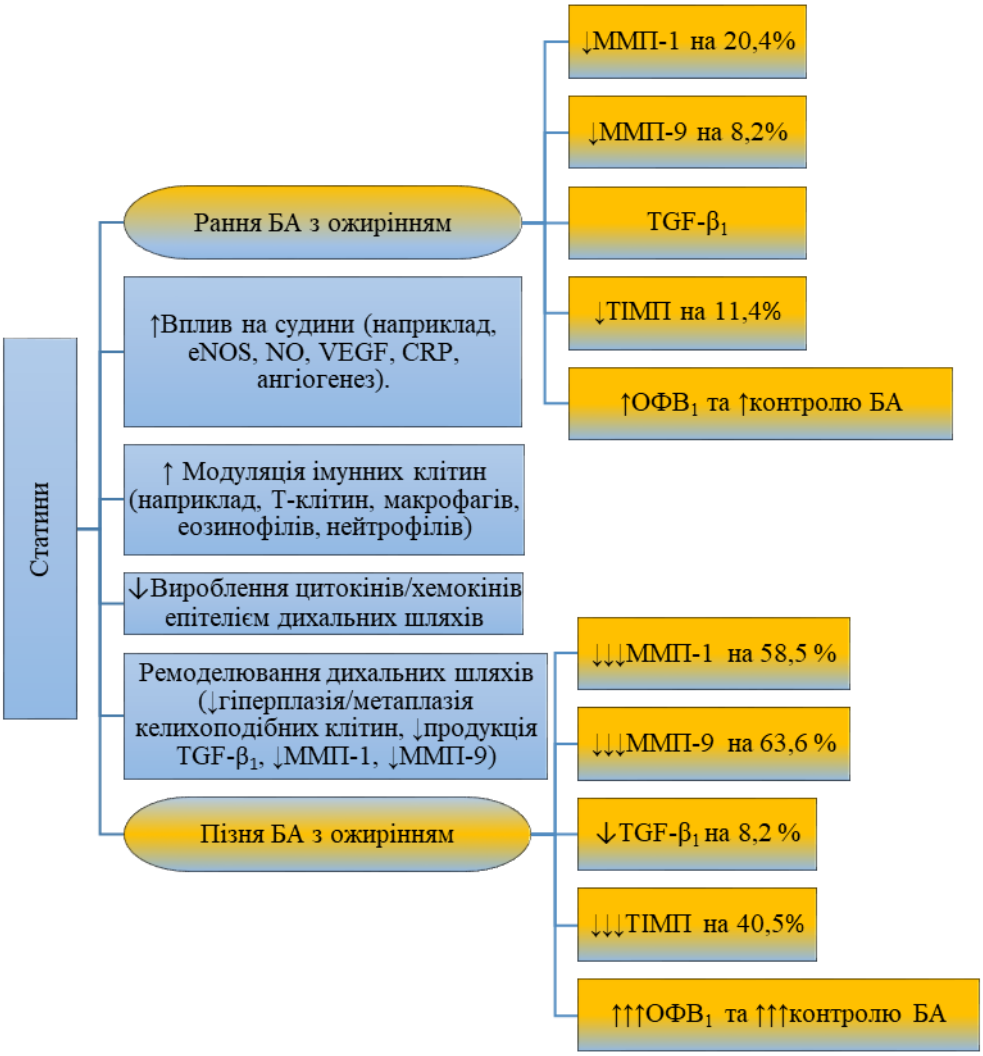


Рисунок 8.5. Механізми впливу статинів у хворих на бронхіальну астму із ожирінням з різним віком дебюту.

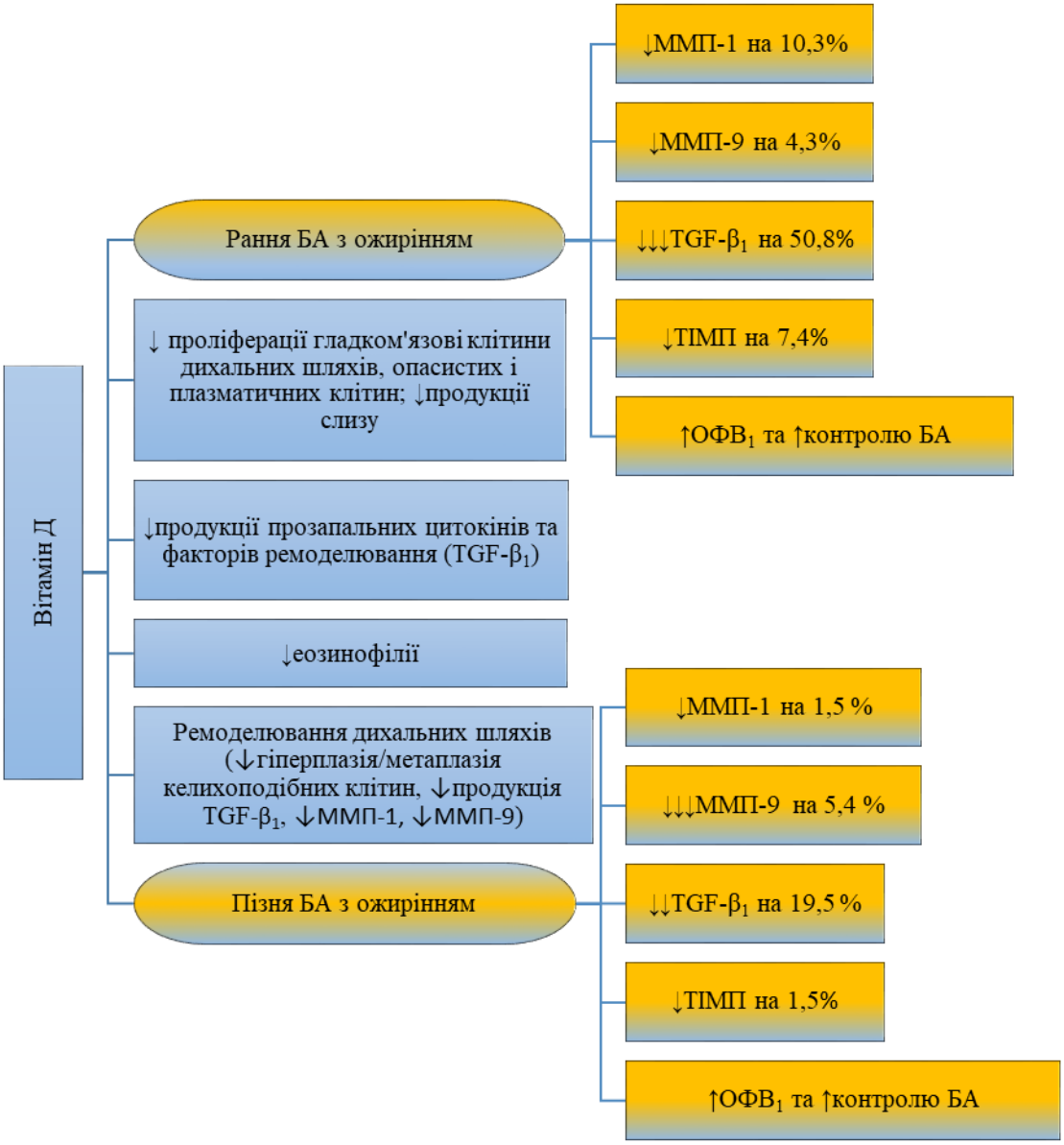


Рисунок 8.6. Механізми впливу вітаміну D у хворих на бронхіальну астму із ожирінням з різним віком дебюту.

Таким чином, дисертаційна робота була завершена досягненням мети і виконанням усіх поставлених завдань завдяки використанню сучасних методів діагностики та лікування.

ВИСНОВКИ

1. БА із ожирінням характеризується вищою частотою тяжкого (73,3% проти 21,1%) та неконтрольованого перебігу (55% проти 23,7%) порівняно із БА із НМТ, що супроводжується нижчими показниками $ОФВ_1$ (53,5±0,94% проти 75,2±0,83 %), ФЖЄЛ (76,9±1,12% проти 85,8±0,8 %), $ОФВ_1$/ФЖЄЛ (56,5±3,4 % проти 98,1±1,54), $\Delta ОФВ_1$ (14,1±0,26% проти 15,3±0,27%), погіршенням ЯЖ пацієнтів (4,65 ± 0,09 проти 5,94 ± 0,05).

2. Ранній дебют коморбідності БА-ожиріння характеризується вищою частотою ранкових симптомів (2,55±0,15 проти 2,01±0,12, p=0,008); загострень (54% проти 46,3%), у тому числі, зумовлених цвітінням рослин (57,0% проти 28,4%), застосування системних ГК 3 і більше разів за рік (99% проти 34,3%), а пізній дебют – частішим впливом на виникнення загострень професійних чинників (38,9% проти 1%), холодної пори року (90,5% проти 53%), ГРВІ (65,9% проти 54%), ФН (50,5% проти 32,0%), поєднання тригерів (81,1% проти 67,0%); частішим кашлем, у тому числі, з виділенням мокротиння (43,2 % – 18,0 %); нижчою зворотністю бронхіальної обструкції (13,2 ± 0,40 % проти 14,9 ± 0,32 %) та ЯЖ (3,8 ± 0,09 – 5,4 ± 0,11).

3. Аналіз Arg16Gly поліморфізму гена β_2-АР показує, що у хворих на БА не залежно від маси тіла і віку дебюту частота Gly/Gly гомозигот зростає у 1,5 раза порівняно з контролем, у хворих на БА у поєднанні з ожирінням із раннім дебютом – у 6,4 разу порівняно із пізнім дебютом. Arg16Gly поліморфізм гена β_2-АР асоційований із підвищенням ризику розвитку БА у носіїв Gly/Gly гомозигот не залежно від маси тіла та віку дебюту в 1,74 рази (95 % ДІ 1,11–2,71; p=0,01) у домінантній моделі, ранньої БА із ожирінням – у 2,75 рази (95 % ДІ 1,4–5,5; p=0,001) у рецесивній моделі та виявляє протективну роль у пацієнтів із пізньою БА із ожирінням в рецисивній моделі (ВШ 0,3 (0,09 – 0,8); p=0,02) в рецесивній моделі. Контроль БА із ожирінням із раннім і пізнім дебютом не відрізняється залежно від Arg16Gly поліморфізму гена β_2-АР.

4. Встановлено зв'язок Gln27Glu поліморфізму гена β_2-АР із зростанням ризику виникнення БА не залежно від маси тіла та віку дебюту (ВШ 1,9 (95 % ДІ (1,23–3,11); p=0,01) у носіїв мінорного алеля (Gln/Glu та Glu/Glu генотипів), пізньої БА із ожирінням (ВШ 1,95 (95 % ДІ (1,08–3,55); p=0,03) – в домінантній моделі та тяжкого перебігу БА (ВШ 1,66 (95 % ДІ (1,03–2,72); p=0,04) – в адитивній моделі успадкування. Не виявлено зв'язку Gln27Glu поліморфізму гена β_2-АР із ризиком розвитку ранньої БА із ожирінням і її тяжкістю. Контроль БА не залежно від віку дебюту та маси тіла не залежав від генотипів за Gln27Glu поліморфізмом гена β_2-АР (всі $p > 0,05$).

5. Доведено, що ER22/23EK поліморфізм гена ГР має протективну роль щодо ризику розвитку ожиріння в домінантній моделі (ВШ 0,38 (95 % ДІ 0,18 – 0,82, p=0,01), ранньої БА із ожирінням – в наддомінантній моделі (ВШ 0,3 (95 % ДІ 0,1 – 0,83; p=0,03), пізньої БА із ожирінням – в адитивній моделі (ВШ 0,39 (95 % ДІ 0,15 – 0,9; p=0,04). У хворих на БА носіїв гомозигот за основним алелем не залежно від маси тіла та у хворих на БА із ожирінням із раннім та пізнім дебютом захворювання рівень контролю БА вищий порівняно із носіями мінорного алеля А (GA + AA).

6. Встановлено, що Tth111I поліморфізм гена ГР асоційований із зростанням загального ризику виникнення БА (ВШ 2,69 (95 % ДІ (1,24 – 7,09); p=0,02) і її тяжкого перебігу в рецесивній моделі успадкування (ВШ 3,63 (95 % ДІ (1,63 – 9,67); p=0,001) та пізньої БА із ожирінням (ВШ 3,96 (95 % ДІ (1,59 – 11,28); p = 0,01) та її тяжкого перебігу (ВШ 5,05 (95 % ДІ (1,94 – 14,87); p = 0,001) в рецесивній моделі. Ризик розвитку ранньої БА із ожирінням, її тяжкого перебігу не залежить від Tth111I поліморфізму гена ГР. Контроль БА залежить від генотипу за Tth111I поліморфізмом гена ГР та нижчий у носіїв ТТ генотипу (2,2±0,13) порівняно із носіями СТ (1,41±0,07) та СС (1,55±0,06) генотипів (p=0,001). У хворих на пізню БА із ожирінням симптоми БА більш виражені у хворих носіїв ТТ генотипу за Tth111I поліморфізмом гена ГР (2,97±0,20) порівняно із носіями СС (1,8±0,12) і СТ (1,58±0,18) генотипів (p=0,001) без даної закономірності у хворих на ранню БА із ожирінням.

7. У хворих на БА вміст ММП-1, -9 та ТІМП-1 підвищений порівняно із контролем у 2,2 (105,6±3,24 нг/мл проти 46,8±1,77 нг/мл, $p<0,05$), у 3,3 (141,4±5,23 нг/мл проти 43,4±1,39 нг/мл, $p<0,05$) і у 3,2 разу (137,5±4,23 нг/мл проти 43,3±1,13 нг/мл $p<0,05$) відповідно, у хворих на БА із ожирінням порівняно із пацієнтами із НМТ не залежно від віку дебюту – у 2,4 (162,1±6,62 нг/мл проти 67,5 ± 2,54 нг/мл, $p<0,05$), у 3,5 (238,4±10,6 нг/мл проти 69,0±2,59 нг/мл, $p<0,05$) та у 1,5 раза (167,4 ± 8,98 нг/мл проти 108,6±4,75 нг/мл, $p<0,05$) відповідно.

При пізньому дебюті БА із ожирінням не залежно від тяжкості перебігу вміст ММП-1 вищий в 1,4 рази ($p<0,05$), ММП-9 – в 1,6 рази ($p<0,05$), а ТІМП-1 – в 1,3 рази ($p<0,05$) порівняно із раннім дебютом. За умов тяжкого перебігу БА із ожирінням із пізнім дебютом вміст ММП-1 зростав у 1,8 рази ($p<0,05$), ММП-9 – у 1,8 рази ($p<0,05$) та ТІМП-1 – у 1,4 рази ($p<0,05$) порівняно із раннім дебютом.

8. Уміст TGF-β_1 у хворих на БА вищий (48,3±1,08 пг/мл) порівняно із практично здоровими особами (33,9±1,01 пг/мл), у хворих на БА із ожирінням (55,8±2,09 пг/мл) порівняно із таким за наявності НМТ (48,5±1,92 пг/мл) і ЗМТ (41,0±1,39 пг/мл), у хворих на ранню БА з НМТ (54,9±2,87 пг/мл), ЗМТ (51,3±2,31 пг/мл) та ожирінням (70,3±3,09 пг/мл) порівняно із таким при пізній (40,4±2,05; 33,5±1,37; 40,6±1,78 пг/мл відповідно). Рівень TGF-β_1 зростав у хворих на БА по мірі збільшення її тривалості, ІМТ, втрати контролю, був вищим при ожирінні, як при ранньому, так і пізньому дебюті, але у хворих на ранню БА вірогідно вищий порівняно із таким при пізній БА. У хворих на ранню та пізню БА із ожирінням і тяжким перебігом вміст TGF-β_1 був вірогідно вищим (77,8±3,11 та 41,1±2,17 пг/мл відповідно) порівняно із нетяжким перебігом (40,2±5,49 та 39,7±3,16 пг/мл відповідно), а у хворих на ранню БА із ожирінням та тяжким перебігом в 1,9 рази перевищував аналогічний показник у хворих на пізню БА із ожирінням і тяжким перебігом. Уміст TGF-β_1 у хворих на неконтрольовану ранню (72,7 ± 4,09 пг/мл) БА був в 1,7 разу вищим порівняно із таким у хворих на пізню (41,9 ± 2,51 пг/мл). Рівні

TGF-β_1 у хворих на ранню БА із ожирінням із повним (72,3±8,79), частковим (65,7 ± 5,65) і відсутнім (72,7 ± 4,09) контролем були вірогідно вищі за такі у хворих на пізню БА із ожирінням (47,2 ± 9,09; 37,5 ± 2,52; 41,9 ± 2,51, відповідно) (всі $p < 0,05$).

Відсутня відмінність за рівнем TGF-β_1 у хворих на пізню БА із ожирінням залежно від тяжкості перебігу ($p=0,71$), у пацієнтів із ранньою та пізньою БА із ожирінням залежно від рівня контролю.

9. Зниження вмісту вітаміну D у сироватці крові хворих на БА відбувається при наявності ожиріння порівняно із НМТ і ЗМТ (25,1±0,83 нг/мл проти 35,1±1,25 нг/мл і 35,9±0,96 нг/мл; $p < 0,05$), збільшенні тривалості захворювання, тяжкості перебігу та ступеня втрати контролю симптомів.

10. Комплексне лікування хворих на ранню БА із ожирінням із додаванням до базисної терапії вітаміну D або аторвастатину сприяє зниженню вмісту ММП-1 на 10,3 % та 20,4% відповідно, ММП-9 – на 4,3 % та 8,2% відповідно, ТІМП-1 – на 7,4 % та 11,4% відповідно ($p < 0,05$). Рівень TGF-β_1 знижується на 50,8 % на фоні додаткового призначення вітаміну D ($p<0,05$) без достовірних змін показника під дією аторвастатину ($p=0,551$). Залучення вітаміну D сприяє більш вираженому зниженню вмісту TGF-β_1 порівняно із включенням аторвастатину ($p=0,001$) та базисною терапією ($p=0,001$), що супроводжується вірогідно вищим рівнем контролю (0,68 (0,3 – 1,4) та $ОФВ_1$ (67,8 (55,0 – 78,0) % порівняно із ІБ (1,04 (0,4 – 1,4); 61,2 (46,0 – 82,0) %) та ІВ (1,19 (0,2 – 3,2); 58,1 (44,0–75,0) %) підгрупами.

11. У хворих на пізню БА із ожирінням застосування базисної терапії призводить до зниження ММП-1, ММП-9, ТІМП-1 та TGF-β_1 на 8,2 %, 1 %, 4,5 % та 0,7 %, відповідно, залучення вітаміну D – на 1,5 %, 5,4 %, 1,5 % та 19,5 % відповідно, а аторвастатину – на 58,5 %, 63,6 %, 40,5 % та 8,2 % відповідно. Продемонстровано вищий рівень контролю та $ОФВ_1$ при залученні аторвастатину (0,83 (0,2–1,5)); (68,7 (56,0–78,0) %) порівняно із базисною терапією (1,95 (1,0–2,7), $p = 0,001$; 59,9 (41,0–83,0) %) та її поєднанням з

вітаміном D (1,54 (0,45–3,0), p = 0,001; 59,7 (47,0–72,0) %), що свідчить про його вищу клінічну ефективність у хворих на пізню БА із ожирінням.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Концепцію клінічного поліморфізму фенотипу БА з ожирінням доповнено тим, що гетерогенність залежно від віку дебюту полягає в анамнестичних, клінічних, функціональних, генетичними та лабораторними ознаками, що визначають субфенотипи ранньої та пізньої БА. Окрім спільних і відмінних рис описаних раніше, слід враховувати ще те, що відсутні відмінності за частотою таких причин загострення, як метеочутливість та стресові чинники; задишки, втомлюваності та порушень сну; тяжкістю перебігу, рівнем контролю, показниками $ОФВ_1$, ФЖЄЛ, індексом Тіффно, частотою пневмоній в анамнезі.

2. Доцільно враховувати клінічні відмінності даних фенотипів. Рання БА із ожирінням характеризується вищою частотою денних симптомів; загострень, зумовлених цвітінням рослин; застосування системних ГК, а пізньої – частішим впливом професійних чинників, холодної пори року, ГРВІ, ФН та поєднання даних тригерів у якості причин загострення; вищою частотою кашлю, у тому числі, – з виділенням мокротиння; нижчою зворотністю бронхіальної обструкції та ЯЖ.

3. Генетична неоднорідність БА із ожирінням залежно від віку дебюту частково пояснена результатами визначення Arg16Gly і Gln27Glu поліморфних варіантів гена β_2-АР та ER22/23EK, Tth111I – гена ГР.

Для прогнозування виникнення ранньої БА із ожирінням доцільно проводити генетичний скринінг на Arg16Gly поліморфізм гена β_2-АР, який асоційований із зростанням в 2,75 рази ризику її виникнення в рецесивній моделі успадкування. ER22/23EK поліморфізм гена ГР в наддомінантній моделі має протективну роль щодо ризику виникнення ранньої БА із

ожирінням та її тяжкого перебігу; Gln27Glu поліморфізм гена β_2-АР і Tth111I поліморфізм гена ГР не пов'язані із ризиком ранньої БА із ожирінням.

Протективну роль щодо ризику розвитку пізньої БА, асоційованої із ожирінням, має Arg16Gly поліморфізм гена β_2-АР в рецесивній моделі; ER22/23EK поліморфізм гена ГР – в адитивній моделі успадкування. Генетичними маркерами ризику розвитку пізньої БА із ожирінням та її тяжкого перебігу є Tth111I поліморфізм гена ГР в рецесивній моделі успадкування та Gln27Glu поліморфізм гена β_2-АР в домінантній моделі, а тяжкого перебігу – в адитивній моделі успадкування. Це доводить доцільність використання даних генетичних маркерів для прогнозування виникнення БА та розробки комплексу профілактичних заходів з попередження впливу тригерних факторів на реалізацію фенотипу пізньої БА-ожиріння.

4. Ендотипічні лабораторні ознаки фенотипу БА-ожиріння із раннім дебютом визначені вірогідно вищим вмістом TGF-β_1 порівняно із таким у хворих на пізню, а пізньої – вищим вмістом таких маркерів ремоделювання, як ММП-1, ММП-9 та ТІМП-1 порівняно із таким у хворих на ранню БА із ожирінням.

5. З'ясування лабораторних показників, що визначають відповідь на базисне лікування хворих обох фенотипів, дозволяє його модифікувати (персоніфікувати) з їх урахуванням. Обґрунтована доцільність додаткового включення в програму обстеження хворих на БА із ожирінням оцінювання рівнів ММП-1, ММП-9, ТІМП-1, TGF-β_1 та вітаміну D для своєчасного призначення лікувальних агентів, які здатні знижувати їх вміст і можуть доповнити обмежений вплив базисної терапії гальмуванням ремоделювання ДШ.

6. Доцільною є індивідуалізація терапії хворих на БА із ожирінням залежно від віку дебюту, з урахуванням вмісту ММП-1, ММП-9, ТІМП-1, TGF-β_1 та вітаміну D з метою досягнення контролю симптомів шляхом додавання до базисної терапії вітаміну D і аторвастатину, що володіють

протизапальною та антиремоделюючою здатностями, впливають на вміст маркерів ремоделювання, покращують ФЗД і контроль захворювання.

7. Доцільно додавати вітамін D у дозі 4000 Од до базисного лікування хворих на ранню БА із ожирінням, що обгрунтовано здатністю знижувати вміст TGF-β_1, сприяти більш вагомому підвищенню рівня контролю та показників ФЗД порівняно із базисною терапією та її поєднанням з аторвастатином.

8. Для покращання ефективності лікування хворих на пізню БА із ожирінням доцільне включення аторвастатину у дозі 10 мг на добу до базисного лікування, що знижує вміст ММП-1, ММП-9, ТІМП-1, покращує рівень контролю та ФЗД.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах «Бронхіальна астма» [Internet]. 2020 [цитовано 2021 Січ 06]. Національна академія медичних наук України. Доступно на: https://amnu.gov.ua/wp-content/uploads/2020/files/05-2020/END-NASTANOVA.pdf
2. Банадига НВ, Волошин СБ. Генетичні маркери, що визначають виникнення та перебіг бронхіальної астми у дітей. Современная педиатрия [Інтернет]. 2016 [цитовано 2017 Груд 18];2:100-4. Доступно на: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Sped_2016_2_20
3. Бондаркова АМ, Приступа ЛН, Картава ЮО, Тетерюк ОВ. Рівень контролю бронхіальної астми залежно від Gln27Glu поліморфізму гена β2-адренорецептора. Астма та алергія. 2017;1:39-43.
4. Власенко Ю, Ковчун А, Приступа Л, Дудченко І, Ковчун В, Качковська В. Рівень матриксної металопротеїнази-1, -9 і тканинного інгібітора матриксних металопротеїназ-1 у пацієнтів з астмою та ожирінням. In: Biomedical Perspectives IV. Abstract book of International Medical Conference of Students, Postgraduates, and Young Scientists [Internet]; 2024 Apr 24-25; Sumy. Sumy: Sumy State University. p. 39. Available from: https://med.sumdu.edu.ua/wp-content/uploads/2024/05/Biomedical-Perspectives-IV-Abstract-book-2024.pdf
5. Єрьоменко ГВ. Вплив ожиріння та інсулінорезистентності на перебіг бронхіальної астми. Запорізький медичний журнал. 2017;19(5): 577-80. doi: 10.14739/23101210.2017.5.110091.
6. Захарова МВ, Щербина ЮО, Качковська ВВ, Ковчун АВ, Дудченко ІО, Дудченко ЄС. Рівень трансформуючого фактора росту-β1 залежно від індексу маси тіла та віку дебюту бронхіальної астми. In: Biomedical Perspectives IV. Abstract book of International Medical Conference of Students, Postgraduates, and Young Scientists [Internet]; 2024 Apr 24-25; Sumy. Sumy: Sumy State University; 2021. p. 49. Available from:

https://med.sumdu.edu.ua/wp-content/uploads/2024/05/Biomedical-Perspectives-IV-Abstract-book-2024.pdf

7. Кадикова ОІ. Поліморфізм Gln27Glu гена β2-адренорецепторів і порушення вуглеводного та ліпідного обміну в пацієнтів з ішемічною хворобою серця й ожирінням. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2016;1(73):92-6. doi: 10.22141/2224-0721.1.73.2016.71096.
8. Качковська ВВ, Ковчун АВ, Бондаркова АМ, Приступа ЛН. Трансформувальний фактор росту-β_1 у хворих на бронхіальну астму: патогенетичні, клінічні та терапевтичні аспекти (огляд літератури та власні результати дослідження). Астма та алергія. 2021;2:34-42. doi: 10.31655/2307-3373-2021-2-34-42.
9. Качковська ВВ, Ковчун АВ, Фадєєва ГА, Приступа ЛН. Gln27Glu та Arg16Gl поліморфізми гена β_2-адренергічного рецептора у хворих на бронхіальну астму і ожиріння. Астма та алергія. 2021;1:40-8. doi: 10.31655/2307-3373-2021-1-40-48.
10. Качковська ВВ, Левковський ВВ. Зв'язок Gln27Glu поліморфізму гена β2-адренорецептора із ризиком розвитку ожиріння у хворих на бронхіальну астму. У: Алексєєв ОГ, редактор. Тези за матеріалами XVI Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених «Актуальні питання клінічної медицини»; 2022 Лист 24-25 [Інтернет]; Запоріжжя. Запоріжжя: ДЗ "Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України"; 2022. с. 69-70. Доступно на: http://ir.nuozu.edu.ua:8080/bitstream/lib/4517/1/%D0%97%D0%B1%D1%96%D1%80%D0%BA%D0%B0%20%D1%82%D0%B5%D0%B7%D1%96%D0%B2%202022.pdf
11. Качковська ВВ, Орловський ВФ. Клініко-функціональна характеристика хворих на бронхіальну астму залежно від індексу маси тіла. Запорізький медичний журнал [Інтернет]. 2023 Груд 5;25(6):511-7. Доступно на: http://zmj.zsmu.edu.ua/article/view/291214 doi: 10.14739/2310-1210.2023.6.291214.

12. Качковська ВВ, Приступа ЛН, Ковчун АВ, Дудченко ІО, автори; Сумський державний університет, власник майнових прав. Вміст вітаміну D у крові залежно від тяжкості перебігу бронхіальної астми та віку дебюту. Свідоцтво України про реєстрацію авторського права на твір № 126229. 2024 Трав 7.
13. Качковська ВВ, Приступа ЛН, Ковчун АВ, Дудченко ІО, автори; Сумський державний університет, власник майнових прав. Вміст трансформуючого фактора росту-β_1 у хворих на бронхіальну астму залежно від тривалості перебігу та віку. Свідоцтво України про реєстрацію авторського права на твір № 126230. 2024 Трав 7.
14. Качковська ВВ, Приступа ЛН, Орловський ВФ. Дослідження зв'язку фенотипу бронхіальна астма-ожиріння з ER22/23EK і TTH111I поліморфізмами гена глюкокортикоїдного рецептора. Астма та алергія. 2023; 3:25-31. doi: 10.31655/2307-3373-2023-3-25-31.
15. Качковська ВВ, Приступа ЛН. Аналіз асоціації клінічного перебігу бронхіальної астми з Arg16Gly поліморфним варіантом гена β2-адренорецептора. У: 42 Наукові читання імені О.О. Богомольця. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю [Інтернет]; 2021 Трав 24; Київ. Київ: Національний медичний університет імені О.О. Богомольця; 2021. с. 24. Доступно на: http://ir.librarynmu.com/handle/123456789/2337
16. Качковська ВВ, Приступа ЛН. Вміст матриксної металопротеїнази-1, -9 та тканинного інгібітора матриксних металопротеїназ-1 у хворих на бронхіальну астму й ожиріння. Pathologia [Інтернет]. 2023 Груд 22;20(3):238-42. Доступно на: http://pat.zsmu.edu.ua/article/view/291212 doi: 10.14739/2310-1237.2023.3.291212.
17. Качковська ВВ, Приступа ЛН. Порівняльна оцінка ефективності лікування хворих на бронхіальну астму із ожирінням залежно від віку дебюту. ЗКЕМ [Інтернет]. 2024 Бер 28;1:99-107. Available from:

https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/zdobutky-eks-med/article/view/14531 doi: 0.11603/1811-2471.2024.v.i1.14531.

18. Качковська ВВ, Самодай ВО. ER22/23EK і Tth111I поліморфізми гена глюкокортикоїдного рецептора у хворих на бронхіальну астму. У: Алексєєв ОГ, редактор. Тези за матеріалами XVI Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених «Актуальні питання клінічної медицини»; 2022 Лист 24-25 [Інтернет]; Запоріжжя. Запоріжжя: ДЗ "Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України"; 2022. с. 68-9. Доступно на: http://ir.nuozu.edu.ua:8080/bitstream/lib/4517/1/%D0%97%D0%B1%D1%96%D1%80%D0%BA%D0%B0%20%D1%82%D0%B5%D0%B7%D1%96%D0%B2%202022.pdf
19. Качковська ВВ. Arg16Gly поліморфізму гена β2-адренорецептора та контроль бронхіальної астми. In: Problems and prospects of modern science and education. Proceedings of the X International Scientific and Practical Conference [Internet]; 2024 Mar 12-15; Stockholm, Sweden. Stockholm, Sweden: International Science Group; 2024. p. 177-8. Available from: https://isg-konf.com/uk/problems-and-prospects-of-modern-science-and-education/
20. Качковська ВВ. Вміст вітаміну D у хворих на бронхіальну астму залежно від індексу маси тіла та віку дебюту захворювання. Астма та алергія. 2023;4:38-43. doi: 10.31655/2307-3373-2023-4-38-43.
21. Качковська ВВ. Вміст трансформуючого фактора росту-β_1 у хворих на бронхіальну астму залежно від індексу маси тіла та віку дебюту. ЗКЕМ [Інтернет]. 2023 Груд 19;4:81-7. Доступно на: https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/zdobutky-eks-med/article/view/14302 doi: 10.11603/1811-2471.2023.v.i4.14302.
22. Качковська ВВ. Зв'язок Gln27Glu поліморфізму гена β2-адренорецептора з контролем бронхіальної астми. In: Solving Scientific Problems. XIV International scientific and practical conference [Internet];

2024 Mar 13-15; Copenhagen, Denmark. Copenhagen, Denmark: International Scientific Unity; 2024. p. 87-8. Available from: https://isu-conference.com/arkhiv/solving-scientific-problems-using-innovative-concepts/

23. Качковська ВВ. Клінічна характеристика хворих на бронхіяльну астму, асоційовану із ожирінням, залежно від віку дебюту. Львівський клінічний вісник. 2023;3(43)-4(44):37-44. Доступно на: https://lkv.biz/en/clinical-characteristics-of-patients-with-obesity-associated-with-bronchial-asthma-depending-on-the-age-of-onset/ doi: 10.25040/lkv2023.03-04.037.
24. Качковська ВВ. Контроль бронхіальної астми залежно від ARG16GLY поліморфізму гена β_2-адренорецептора. In: Quality management in education and industry: experience, problems and prospects. Abstracts of XI International Scientific and Practical Conference [Internet]; 2024 Mar 18-20; Florence, Italy. Florence, Italy: European Conference. p. 174. Available from: https://eu-conf.com/events/quality-management-in-education-and-industry-experience-problems-and-prospects/
25. Качковська ВВ. Контроль бронхіальної астми, асоційованої з ожирінням, залежно від віку дебюту та Arg16Gly поліморфізму гена β2-адренорецептора. Український терапевтичний журнал [Інтернет]. 2021;3:28-34. Доступно на: http://utj.com.ua/article/view/233183 doi: 10.30978/UTJ2021-3-28.
26. Качковська ВВ. Контроль ранньої та пізньої бронхіальної астми залежно від Arg16Gly поліморфізму гена β2-адренорецептора. In: Global achievements and current trends in the development of science. Abstracts of X International Scientific and Practical Conference [Internet]; 2024 Mar 11-13; Sofia, Bulgaria. Sofia, Bulgaria: European Conference; 2024. p. 135-6. Available from: https://eu-conf.com/en/events/global-achievements-and-current-trends-in-the-development-of-science/

27. Качковська ВВ. Матриксні металопротеїнази як маркери ремоделювання дихальних шляхів і потенційна терапевтична мішень у хворих на бронхіальну астму. Східноукраїнський медичний журнал [Інтернет]. 2021 [цитовано 2022 Січ 18];9(2):174-88. Доступно на: https://eumj.med.sumdu.edu.ua/index.php/journal/article/view/180 doi: 10.21272/eumj.2021;9(2):174-188.
28. Качковська ВВ. Матриксні металопротеїнази як маркери ремоделювання дихальних шляхів і потенційна терапевтична мішень у хворих на бронхіальну астму. East Ukr Med J [Інтернет]. 2021;9(2):174-88. Доступно на: https://eumj.med.sumdu.edu.ua/index.php/journal/article/view/180 doi: 10.21272/eumj.2021;9(2):174-188.
29. Качковська ВВ. Ризик розвитку ожиріння у хворих на ранню та пізню бронхіальну астму залежно від Gln27Glu поліморфізму гена β_2-адренорецептора. In: Biomedical Perspectives IV. Abstract book of International Medical Conference of Students, Postgraduates, and Young Scientists [Internet]; 2024 Apr 24-25; Sumy. Sumy: Sumy State University; 2021. p. 54. Available from: https://med.sumdu.edu.ua/wp-content/uploads/2024/05/Biomedical-Perspectives-IV-Abstract-book-2024.pdf
30. Качковська ВВ. Частота Arg16Gly поліморфізму гена β_2-адренорецептора у хворих на бронхіальну астму. У: Фадєєнко ГД, редактор. Щорічні терапевтичні читання. Неінфекційні захворювання: профілактика та зміцнення здоров'я в Україні. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю; 2021 Квіт 22-23 [Інтернет]; Харків. Харків: ДУ "Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України"; 2021. С. 63. Доступно на: https://therapy.org.ua/files/tezu_22_04_2021.pdf
31. Качковська, В. В., Приступа Л.Н. Рівень контролю бронхіальної астми залежно від ER22/23EK і Tth111I поліморфізмів гена

глюкокортикоїдного рецептора. 2023. Львівський клінічний вісник, 4, 3(43)-4(44), 37-44. Available from: doi: 10.25040/lkv2023.03-04.037.

32. Кривогуз А, Ковчун А, Дудченко І, Приступа Л, Качковська В. Асоціація рівнів вітаміну D із перебігом бронхіальної астми. In: Biomedical Perspectives IV. Abstract book of International Medical Conference of Students, Postgraduates, and Young Scientists [Internet]; 2024 Apr 24-25; Sumy. Sumy: Sumy State University; 2021. p. 60. Available from: https://med.sumdu.edu.ua/wp-content/uploads/2024/05/Biomedical-Perspectives-IV-Abstract-book-2024.pdf
33. Купкіна АВ. Вплив надлишкової маси тіла та ожиріння на клінічний перебіг бронхіальної астми в дітей. Здоров`я дитини [Інтернет]. 2020 [цитовано 2023 Груд 18];15(5):309-15. Доступно на: https://childshealth.zaslavsky.com.ua/index.php/journal/article/view/1378 doi: 10.22141/2224-0551.15.5.2020.211440.
34. Лівщиць ЛА, Татарський ПФ, Городна ОВ, Маяковська АВ, Волинець ГП, Чумаченко НГ, та ін. Поліморфізм гена ADRB2 як чинник спадкової схильності до розвитку бронхіальної астми та відповіді на терапію сальбутамолом. Перинатологія і педіатрія [Інтернет]. 2019 [цитовано 2020 Квіт 16];2(78):38-45. Доступно на: http://pip.med-expert.com.ua/index.php/1992-5691/article/view/PP.2019.78.38 doi: 10.15574/PP.2019.78.38.
35. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги пацієнтам з ендокринними захворюваннями [Internet]. 2009 [цитовано 2023 Січ 26]. Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 574. 2009 Сер 5. Доступно на: https://ips.ligazakon.net/document/MOZ9875
36. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при бронхіальній астмі [Internet]. 2013 [цитовано 2022 Лис 16]. Наказ Міністерства охорони здоров'я

України № 868. 2013 Жов 10. Доступно на: https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0868282-13#Text

37. Сухан ВС. Коморбідний перебіг бронхіальної астми та ожиріння. Україна. Здоров'я нації [Інтернет]. 2018 [цитовано 2019 Бер 10];2:70-2. Доступно на: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Uzn_2018_2_16
38. Abella V, Scotece M, Conde J, Pino J, Gonzalez-Gay MA, Gómez-Reino JJ, et al. Leptin in the interplay of inflammation, metabolism and immune system disorders. Nat Rev Rheumatol [Internet]. 2017 Feb [cited 2019 Oct 14];13(2):100-9. Available from: https://www.nature.com/articles/nrrheum.2016.209 doi: 10.1038/nrrheum.2016.209.
39. Abosamak NR, Shahin MH. Beta2 Receptor Agonists and Antagonists. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan [updated 2023 Jul 3; cited 2023 Sep 10]. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32644495/
40. Adiyeva M, Aukenov N, Kazymov M, Shakhanova A, Massabayeva M. LPL and ADRB2 gene polymorphisms: relationship with lipids and obesity in Kazakh adolescents. Georgian Med News [Internet]. 2020 Dec [cited 2022 Apr 30];(309):94-9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33526736/
41. Agondi RC, Andrade MC, Takejima P, Aun MV, Kalil J, Giavina-Bianchi P. Atopy Is Associated with Age at Asthma Onset in Elderly Patients. J Allergy Clin Immunol Pract [Internet]. 2018 May-Jun [cited 2020 Jul 21];6(3):865-71. Available from: https://www.jaci-inpractice.org/article/S2213-2198(17)30874-7/abstract doi: 10.1016/j.jaip.2017.10.028.
42. Agren MS, auf dem Keller U. Matrix Metalloproteinases: How Much Can They Do? Int J Mol Sci [Internet]. 2020 Apr 12 [cited 2022 Sep 13];21(8):2678. Available from: https://www.mdpi.com/1422-0067/21/8/2678 doi: 10.3390/ijms21082678.

43. Aguiar M, Andronis L, Pallan M, Högler W, Frew E. The economic case for prevention of population vitamin D deficiency: a modelling study using data from England and Wales. Euro J Clin Nutr [Internet]. 2020 May [cited 2021 May 19];74(5):825-33. Available from: https://www.nature.com/articles/s41430-019-0486-x doi: 10.1038/s41430-019-0486-x.

44. Akparova A, Aripova A, Abishev M, Kazhiyakhmetova B, Pirmanova A, Bersimbaev R. An investigation of the association between ADRB2 gene polymorphisms and asthma in Kazakh population. Clin Respir J [Internet]. 2020 Jun [cited 2022 Nov 25];14(6):514-20. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/crj.13160 doi: 10.1111/crj.13160.

45. Al Heialy S, Gaudet M, Ramakrishnan RK, Mogas A, Salameh L, Mahboub B, et al. Contribution of IL-17 in steroid hyporesponsiveness in obese asthmatics through dysregulation of glucocorticoid receptors α and β. Front Immunol [Internet]. 2020 Aug 4 [cited 2022 Apr 14];11:1724. Available from: https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2020.01724/full doi: 10.3389/fimmu.2020.01724.

46. Alabed M, Elemam NM, Ramakrishnan RK, Sharif-Askari NS, Kashour T, Hamid Q, et al. Therapeutic effect of statins on airway remodeling during asthma. Expert Rev Respir Med [Internet]. 2022 Jan [cited 2023 Jun 24];16(1):17-24. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34663161/ doi: 10.1080/17476348.2021.1987890.

47. Al-Alawi M, Hassan T, Chotirmall S. Transforming growth factor β and severe asthma: a perfect storm. Respir Med [Internet]. 2014 Oct [cited 2018 Jan 27];108(10):1409-23. Available from: https://www.resmedjournal.com/article/S0954-6111(14)00290-X/fulltext doi: 10.1016/j.rmed.2014.08.008.

48. Alansari K, Davidson BL, Yousef KI, Mohamed ANH, Alattar I. Rapid vs Maintenance Vitamin D Supplementation in Deficient Children With Asthma to Prevent Exacerbations. Chest [Internet]. 2017 Sep [cited 2019 Jun 12];152(3):527-36. Available from: https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(17)31178-9/abstract doi: 10.1016/j.chest.2017.06.021.

49. Alghobashy AA, Elsharawy S, Alkholy UM, Abdalmonem N, Abdou MA, Basset MAA, et al. B_2 adrenergic receptor gene polymorphism effect on childhood asthma severity and response to treatment. Pediatr Res [Internet]. 2018 Mar [cited 2021 Apr 5];83(3):597–605. Available from: https://www.nature.com/articles/pr2017304 doi: 10.1038/pr.2017.304.

50. Almomani BA, Al-Eitan LN, Al-Sawalha NA, Samrah SM, Al-Quasmi MN. Association of genetic variants with level of asthma control in the Arab population. J Asthma Allergy [Internet]. 2019 Jan 23 [cited 2022 Aug 17];12:35-42. Available from: https://www.dovepress.com/association-of-genetic-variants-with-level-of-asthma-control-in-the-ar-peer-reviewed-fulltext-article-JAA doi: 10.2147/JAA.S186252.

51. Ambhore NS, Kalidhindi RSR, Loganathan J, Sathish V. Role of differential estrogen receptor activation in airway hyperreactivity and remodeling in a murine model of asthma. Am J Respir Cell Mol Biol [Internet]. 2019 Oct [cited 2021 Oct 20];61(4):469-80. Available from: https://www.atsjournals.org/doi/10.1165/rcmb.20180321OC?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed doi: 10.1165/rcmb.2018-0321OC.

52. Amrani Y, Panettieri RA, Ramos-Ramirez P, Schaafsma D, Kaczmarek K, Tliba O. Important lessons learned from studies on the pharmacology of glucocorticoids in human airway smooth muscle cells: Too much of a good thing may be a problem. Pharmacol Ther [Internet]. 2020 Sep [cited 2022 Dec 29];213:107589. Available from:

https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32473159/ doi: 10.1016/j.pharmthera.2020.107589.

53. Andrade VL, Petruceli E, Belo VA, Andrade-Fernandes CM, Russi CVC, Bosco AA, et al. Evaluation of plasmatic MMP-8, MMP-9, TIMP-1 and MPO levels in obese and lean women. Clin Biochem [Internet]. 2012 Apr [cited 2017 May 18];45(6):412-5. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22285381/ doi: 10.1016/j.clinbiochem.2012.01.008.
54. Asthma data, statistics and surveillance [Internet]. 2021 [updated 2021 Sep; cited 2022 Jan 9]. Available from: http://www.cdc.gov/asthma/most_recent_data/htm.
55. Asthma Stats - asthma and obesity [Internet]. 2021 [updated 2022 Jan; cited 2022 Jan 17]. Available from: https://www.cdc.gov/asthma/asthma_stats/percentage_people_asthma_obese.pdf.
56. Atkinson JJ, Senior RM. Matrix metalloproteinase-9 in lung remodeling. Am J Respir Cell Mol Biol [Internet]. 2003 Jan [cited 2016 Feb 12];28(1):12-24. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12495928/ doi: 10.1165/rcmb.2002-0166TR.
57. Azadi S, Azarpira N, Roozbeh J, Ezzatzadegan-Jahromi S, Raees-Jalali GA, Foroughinia F, et al. Genetic polymorphisms of glucocorticoid receptor and their association with new-onset diabetes mellitus in kidney transplant recipients. Gene [Internet]. 2023 Mar 10 [cited 2024 Jan 28];856:147138. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36574937/ doi: 10.1016/j.gene.2022.147138.
58. Azim A, Freeman A, Lavenu A, Mistry H, Haitchi HM, Newell C, et al. New perspectives on difficult asthma; sex and age of asthma-onset based phenotypes. J Allergy Clin Immunol Pract [Internet]. 2020 Nov-Dec [cited 2022 Jul 19];8(10):3396- 406.e4. Available from: https://www.jaci-

inpractice.org/article/S2213-2198(20)30594-8/abstract doi: 10.1016/j.jaip.2020.05.053.

59. Aziz DA, Abbas A, Viquar W, Hussain AM. Association of vitamin D levels and asthma exacerbations in children and adolescents: Experience from a tertiary care center. Monaldi Arch Chest Dis [Internet]. 2022 May 24 [cited 2023 Nov 22];93(1):2230. Available from: https://www.monaldi-archives.org/index.php/macd/article/view/2230 doi: 10.4081/monaldi.2022.2230.
60. Baan EJ, de Roos EW, Engelkes M, de Ridder M, Pedersen L, Berencsi K, et al. Characterization of Asthma by Age of Onset: A Multi-Database Cohort Study. J Allergy Clin Immunol Pract [Internet]. 2022 Jul [cited 2023 Sep 8];10(7):1825-34.e8. Available from: https://www.jaci-inpractice.org/article/S2213-2198(22)00330-0/fulltext doi: 10.1016/j.jaip.2022.03.019.
61. Baek EJ, Jung HU, Ha TW, Kim DJ, Lim JE, Kim HK, et al. Genome-Wide Interaction Study of Late-Onset Asthma With Seven Environmental Factors Using a Structured Linear Mixed Model in Europeans. Front Genet [Internet]. 2022 Mar 30 [cited 2023 Oct 18];13:765502. Available from: https://www.frontiersin.org/journals/genetics/articles/10.3389/fgene.2022.765502/full doi: 10.3389/fgene.2022.765502.
62. Bai S, Lu J, Hua L, Liu Q, Chen M, Gu Y, et al. Prediction of asthma using a four-locus gene model including *IL13*, *IL4*, *FCER1B*, and *ADRB2* in children of Kazak nationality. Ital J Pediatr [Internet]. 2023 Dec 4 [cited 2024 Feb 11];49(1):162. Available from: https://ijponline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13052-023-01564-y doi: 10.1186/s13052-023-01564-y.
63. Bajbouj K, Ramakrishnan RK, Hamid Q. Role of matrix metalloproteinases in angiogenesis and its implications in asthma. J Immunol Res [Internet]. 2021 Feb 13 [cited 2022 Jan 26];2021:6645072. Available from:

https://www.hindawi.com/journals/jir/2021/6645072/ doi: 10.1155/2021/6645072.

64. Bantulà M, Roca-Ferrer J, Arismendi E, Picado C. Asthma and Obesity: Two Diseases on the Rise and Bridged by Inflammation. J Clin Med [Internet]. 2021 Jan 6 [cited 2023 Apr 7];10(2):169. Available from: https://www.mdpi.com/2077-0383/10/2/169 doi: 10.3390/jcm10020169.
65. Bartlett AA, Lapp HE, Hunter RG. Epigenetic Mechanisms of the Glucocorticoid Receptor. Trends Endocrinol Metab [Internet]. 2019 Nov [cited 2022 Mar 27];30(11):807-18. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31699238/ doi: 10.1016/j.tem.2019.07.003.
66. Barton AK, Shety T, Bondzio A, Einspanier R, Gehlen H. Metalloproteinases and their inhibitors are influenced by inhalative glucocorticoid therapy in combination with environmental dust reduction in equine recurrent airway obstruction. BMC Vet Res [Internet]. 2016 Dec 9 [cited 2019 Feb 14];12(1):282. Available from: https://bmcvetres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12917-016-0915-1 doi: 10.1186/s12917-016-0915-1.
67. Bateman ED, Kornmann O, Schmidt P, Pivovarova A, Engel M, Fabbri LM. Tiotropium is noninferior to salmeterol in maintaining improved lung function in B16-Arg/Arg patients with asthma. J Allergy Clin Immunol [Internet]. 2011 Aug [cited 2018 Oct 29];128(2):315-22. Available from: https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(11)00917-1/fulltext doi: 10.1016/j.jaci.2011.06.004.
68. Belo VA, Souza-Costa DC, Lana CM, Caputo FLD, Marcaccini AM, Gerlach RF, et al. Assessment of matrix metalloproteinase (MMP)-2, MMP-8, MMP-9, and their inhibitors, the tissue inhibitors of metalloproteinase (TIMP)-1 and TIMP-2 in obese children and adolescents. Clin Biochem [Internet]. 2009 Jul [cited 2017 Apr 15];42(10-11):984-90. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19358835/ doi: 10.1016/j.clinbiochem.2009.03.025.

69. Bhosale S, Nikte SV, Sengupta D, Joshi M. Differential Dynamics Underlying the Gln27Glu Population Variant of the β_2-Adrenergic Receptor. J Membr Biol [Internet]. 2019 Oct [cited 2021 Nov 12];252(4-5):499-507. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31520159/ doi: 10.1007/s00232-019-00093-2.
70. Björkander S, Klevebro S, Hernandez-Pacheco N, Kere M, Ekström S, Sparreman Mikus M, et al. Obese asthma phenotypes display distinct plasma biomarker profiles. Clin Transl Allergy [Internet]. 2023 Mar [cited 2024 Mar 22];13(3):e12238. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/clt2.12238 doi: 10.1002/clt2.12238.
71. Blais-Lecours P, Laouafa S, Arias-Reyes C, Santos WL, Joseph V, Burgess JK, et al. Metabolic adaptation of airway smooth muscle cells to an SPHK2 substrate precedes cytostasis. Am J Respir Cell Mol Biol [Internet]. 2020 Jan [cited 2023 Oct 6];62(1):35-42. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31247144/ doi: 10.1165/rcmb.2018-0397OC.
72. Bleecker ER, Postma DS, Lawrance RM, Meyers DA, Ambrose HJ, Goldman M, et al. Effect of ADRB2 polymorphisms on response to longacting beta2-agonist therapy: a pharmacogenetic analysis of two randomised studies. Lancet [Internet]. 2007 Dec 22 [cited 2017 Jun 13];370(9605):2118-25. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18156033/ doi: 10.1016/S0140-6736(07)61906-0.
73. Bondarkova A, Kachkovska V, Kovchun A, Prystupa L. The course of COVID-19 in patients with asthma depends on Gln27Glu ADRβ2 gene polymorphism. Eur Respir J [Internet]. 2022;60(suppl 66):1143. Available from: https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2022.1143
74. Bose S, Diette GB, Woo H, Koehler K, Romero K, Rule AM, et al. Vitamin D Status Modifies the Response to Indoor Particulate Matter in Obese Urban

Children with Asthma. J Allergy Clin Immunol Pract [Internet]. 2019 Jul-Aug [cited 2021 May 14];7(6):1815-22.e2. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30763731/ doi: 10.1016/j.jaip.2019.01.051.

75. Boskabady MH, Saadat S. The effect of rosuvastatin on rat models asthma, hyperlipidemia and asthma-hyperlipidemia. Eur Respir J [Internet]. 2022 [cited 2023 Nov 28];60:2590. Available from: https://erj.ersjournals.com/content/60/suppl_66/2590 doi: 10.1183/13993003.congress-2022.2590.
76. Bougault V, Turmel J, Boulet LP. Serum and sputum MMP-9/TIMP-1 in winter sports athletes and swimmers: relationships with airway function. Biomarkers [Internet]. 2022 Mar [cited 2024 Jan 21];27(2):127-37. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34927510/ doi: 10.1080/1354750X.2021.2020902.
77. Boulet LP. Airway remodeling in asthma: update on mechanisms and therapeutic approaches. Curr Opin Pulm Med [Internet]. 2018 Jan [cited 2020 Dec 5];24(1):56-62. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29076828/ doi: 10.1097/MCP.0000000000000441.
78. Boumiza S, Chahed K, Tabka Z, Jacob MP, Norel X, Ozen G. MMPs and TIMPs levels are correlated with anthropometric parameters, blood pressure, and endothelial function in obesity. Sci Rep [Internet]. 2021 Oct 8 [cited 2023 Sep 16];11(1):20052. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8501083/ doi: 10.1038/s41598-021-99577-2.
79. Bradbury P, Traini D, Ammit AJ, Young PM, Ong HX. Repurposing of statins via inhalation to treat lung inflammatory conditions. Adv Drug Deliv Rev [Internet]. 2018 Aug [cited 2020 Mar 30];133:93-106. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29890243/ doi: 10.1016/j.addr.2018.06.005.

80. Bui H, Amrani Y, Deeney B, Panettieri RA, Tliba O. Airway smooth muscle cells are insensitive to the anti-proliferative effects of corticosteroids: The novel role of insulin growth factor binding Protein-1 in asthma. Immunobiology [Internet]. 2019 Jul [cited 2021 Jul 20];224(4):490-6. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7106404/ doi: 10.1016/j.imbio.2019.05.006.

81. Bullone M, Vargas A, Elce Y, Martin JG, Lavoie JP. Fluticasone/salmeterol reduces remodelling and neutrophilic inflammation in severe equine asthma. Sci Rep [Internet]. 2017 Aug 18 [cited 2019 Oct 18];7(1):8843. Available from: https://www.nature.com/articles/s41598-017-09414-8 doi: 10.1038/s41598-017-09414-8.

82. Busse WW, Paggiaro P, Muñoz X, Casale TB, Castro M, Canonica GW, et al. Impact of baseline patient characteristics on dupilumab efficacy in type 2 asthma. Eur Respir J [Internet]. 2021 Oct 7 [cited 2022 Apr 7];58(4):2004605. Available from: https://erj.ersjournals.com/content/58/4/2004605.long doi: 10.1183/13993003.04605-2020.

83. Cai MX, Wei B, Liao SE, Fu JY, Liu YJ, Li LX. [Association between ADRB2 regulatory region polymorphisms and susceptibility to childhood asthma]. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi [Internet]. 2021 Nov 15 [cited 2023 Nov 27];23(11):1132-40. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34753545/ English, Chinese. doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2108054.

84. Caimi G, Canino B, Montana M, Urso C, Calandrino V, Presti RL, et al. Lipid peroxidation, protein oxidation, gelatinases, and their inhibitors in a group of adults with obesity. Horm Metab Res [Internet]. 2019 Jun [cited 2022 May 21];51(6):389-95. Available from: https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/a-0887-2770 doi: 10.1055/a-0887-2770.

85. Cao TBT, Quoc QL, Yang EM, Moon JY, Shin YS, Ryu MS, et al. Tissue inhibitor of metalloproteinase-1 enhances eosinophilic airway inflammation

in severe asthma. Allergy Asthma Immunol Res [Internet]. 2023 Jul [cited 2024 Mar 5];15(4):451-72. Available from: https://e-aair.org/DOIx.php?id=10.4168/aair.2023.15.4.451 doi: 10.4168/aair.2023.15.4.451.

86. Capra V, Rovati GE. Rosuvastatin inhibits human airway smooth muscle cells mitogenic response to eicosanoid contractile agents. Pulm Pharmacol Ther [Internet]. 2014 Feb [cited 2016 Mar 5];27(1):10-6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23806820/ doi: 10.1016/j.pupt.2013.06.005
87. Carpaij OA, van den Berge M. The asthma-obesity relationship: underlying mechanisms and treatment implications. Curr Opin Pulm Med [Internet]. 2018 Jan [cited 2019 Aug 24];24(1):42-9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29176481/ doi: 10.1097/MCP.0000000000000446.
88. Carvalho KFS, Ferreira AAM, Barbosa NC, Alves JV, Costa RM. Atorvastatina Atenua o Remodelamento Vascular em Camundongos com Síndrome Metabólica [Atorvastatin Attenuates Vascular Remodeling in Mice with Metabolic Syndrome]. Arq Bras Cardiol [Internet]. 2021 Oct [cited 2023 Mar 11];117(4):737-47. Available from: https://www.scielo.br/j/abc/a/cqkp988DsWvNr9TZcRLsMjM/?lang=en# English, Portuguese. doi: 10.36660/abc.20200322.
89. Castro M, King TS, Kunselman SJ, Cabana MD, Denlinger L, Holguin F, et al. Effect of vitamin D3 on asthma treatment failures in adults with symptomatic asthma and lower vitamin D levels: the VIDA randomized clinical trial. Jama [Internet]. 2014 May [cited 2017 Jul 24];311(20):2083-91. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24838406/ doi: 10.1001/jama.2014.5052.
90. Castro M., Kerwin E., Miller D., Pedinoff A., Sher L., Cardenas P., et al. Efficacy and safety of fevipiprant in patients with uncontrolled asthma: Two replicate, phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trials (ZEAL-1 and ZEAL-2). EClinicalMedicine [Internet]. 2021 Apr 25 [cited

2022 Nov 19];35:100847. Available from: https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370(21)00127-9/fulltext doi: 10.1016/j.eclinm.2021.100847.

91. Cataldo D, Bettiol J, Noël A, Bartsch P, Foidart JM, Louis R. Matrix metalloproteinase-9 but not tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1, increases in the sputum of allergic asthmatic patients after allergen challenge. Chest [Internet]. 2002 Nov [cited 2016 Sep 10];122(5):1553-9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12426252/ doi: 10.1378/chest.122.5.1553.
92. Çelebi Sözener Z, Aydın Ö, Mungan D, Mısırlıgil Z. Obesity-asthma phenotype: Effect of weight gain on asthma control in adults. Allergy Asthma Proc [Internet]. 2016 Jul [cited 2019 Feb 20];37(4):311-7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27401317/ doi: 10.2500/aap.2016.37.3949.
93. Chachi L, Diver S, Kaul H, Rebelatto MC, Boutrin A, Nisa P, et al. Computational modelling prediction and clinical validation of impact of benralizumab on airway smooth muscle mass in asthma. Eur Respir J [Internet]. 2019 Nov 14 [cited 2021 Oct 12];54(5):1900930. Available from: https://erj.ersjournals.com/content/54/5/1900930.long doi: 10.1183/13993003.00930-2019.
94. Chakova NN, Volovik NO, Niyazova SS, Bialiayeva LM, Mikulchyk NN, Buza DV, et al. The role of Adrb2 gene polymorphisms Arg16Gly and Gln27Glu in the pathogenesis of atopic diseases in children from Belarus. Immunopathol Allergol Infectol. 2017;(3):30-4. doi: 10.14427/jipai.2017.3.30.
95. Chanda D, Otoupalova E, Hough KP, Locy ML, Bernard K, Deshane JS, et al. Fibronectin on the surface of extracellular vesicles mediates fibroblast invasion. Am J Respir Cell Mol Biol [Internet]. 2019 Mar [cited 2022 Dec 8];60(3):279-88. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30321056/ doi: 10.1165/rcmb.2018-0062OC.

96. Chaudhuri R, Rubin A, Sumino K, Lapa E Silva JR, Niven R, Siddiqui S, et al. Safety and effectiveness of bronchial thermoplasty after 10 years in patients with persistent asthma (BT10+): A follow-up of three randomised controlled trials. Lancet Respir Med [Internet]. 2021 May [cited 2022 Nov 21];9(5):457-66. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33524320/ doi: 10.1016/S2213-2600(20)30408-2.

97. Chen L, Collado K, Rastogi D. Contribution of systemic and airway immune responses to pediatric obesity-related asthma. Paediatr Respir Rev [Internet]. 2021 Mar [cited 2023 Feb 15];37:3-9. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8477371/ doi: 10.1016/j.prrv.2020.02.005.

98. Cheng Z, Dai LL, Liu Q, Liu M, Wang Q, Li PF, et al. Correlation between polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene NR3C1 and susceptibility to asthma in a Chinese population from the Henan Province. Genet Mol Res [Internet]. 2016 Jun 3 [cited 2019 Oct 9];15(2). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27323143/ doi: 10.4238/gmr.15028507.

99. Chiang CH, Lin MW, Chung MY, Yang UC. The association between the IL-4, ADRβ2 and ADAM 33 gene polymorphisms and asthma in the Taiwanese population. J Chin Med Assoc [Internet]. 2012 Dec [cited 2017 Jan 25];75(12):635-43. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23245479/ doi: 10.1016/j.jcma.2012.08.012.

100. Choi Y, Lee DH, Lee JH, Shin YS, Kim SH, Park HS. Immunomodulatory function of surfactant protein D in eosinophilic asthma. Allergy [Internet]. 2019 Jan [cited 2021 Mar 17];74(1):192-5. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/all.13588 doi: 10.1111/all.13588.

101. Chong DLW, Rebeyrol C, José RJ, Williams AE, Brown JS, Scotton CJ, et al. ICAM-1 and ICAM-2 Are Differentially Expressed and Up-

Regulated on Inflamed Pulmonary Epithelium, but Neither ICAM-2 nor LFA-1: ICAM-1 Are Required for Neutrophil Migration Into the Airways In Vivo. Front Immunol [Internet]. 2021 Aug 16 [cited 2023 May 22];12:691957. Available from: https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2021.691957/full doi: 10.3389/fimmu.2021.691957.

102. Chung FT, Huang HY, Lo CY, Huang YC, Lin CW, He CC, et al. Increased Ratio of Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9)/Tissue Inhibitor Metalloproteinase-1 from Alveolar Macrophages in Chronic Asthma with a Fast Decline in FEV1 at 5-Year Follow-up. J Clin Med [Internet]. 2019 Sep 12 [cited 2021 Sep 2];8(9):1451. Available from: https://www.mdpi.com/2077-0383/8/9/1451 doi: 10.3390/jcm8091451.

103. Chung LP, Waterer G, Thompson PJ. Pharmacogenetics of β2 adrenergic receptor gene polymorphisms, long-acting β-agonists and asthma. Clin Exp Allergy [Internet]. 2011 Mar [cited 2017 Apr 14]; 41(3):312-26. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2222.2011.03696.x doi: 10.1111/j.1365-2222.2011.03696.x.

104. Contopoulos-Ioannidis DG, Manoli EN, Ioannidis JPA. Meta-analysis of the association of beta2-adrenergic receptor polymorphisms with asthma phenotypes. J Allergy Clin Immunol [Internet]. 2005 May [cited 2016 Mar 19];115(5):963-72. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15867853/ doi: 10.1016/j.jaci.2004.12.1119.

105. Contreras ZA, Chen Z, Roumeliotaki T, Annesi-Maesano I, Baïz N, von Berg A, et al. Does early onset asthma increase childhood obesity risk? A pooled analysis of 16 European cohorts. Eur Respir J [Internet]. 2018 Sep 27 [cited 2021 Feb 3];52(3):1800504. Available from: https://erj.ersjournals.com/content/52/3/1800504.long doi: 10.1183/13993003.00504-2018.

106. Crossan K, Sheer AJ. Surgical Options In the Treatment of Severe Obesity. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–. [updated 2023 Feb 9; cited 2023 Apr 10]. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35015397/

107. Cruz-Topete D, Oakley RH, Cidlowski JA. Glucocorticoid Signaling and the Aging Heart. Front Endocrinol (Lausanne) [Internet]. 2020 May 27 [cited 2021 Dec 11];11:347. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7266971/ doi: 10.3389/fendo.2020.00347.

108. Daghestani MH, Omair M, Daghestani M, Abdel-Razeq SS, Kaya N, Warsy A. Influence of b2 adrenergic receptor polymorphism (rs1042713 and rs1042714) on anthropometric, hormonal and lipid profiles in polycystic ovarian syndrome. J Med Biochem [Internet]. 2021 Jan 26 [cited 2022 Nov 27];40(1):74-85. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7857854/ doi: 10.5937/jomb0-26183.

109. Dahlin A, Sordillo JE, McGeachie M, Kelly RS, Tantisira KG, Lutz SM, et al. Genome-wide interaction study reveals age dependent determinants of responsiveness to inhaled corticosteroids in individuals with asthma. PLoS ONE [Internet]. 2020 Mar 2 [cited 2022 Jan 21];15(3):e0229241. Available from: https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0229241 doi: 10.1371/journal.pone.0229241.

110. Danielewicz H. What the Genetic Background of Individuals with Asthma and Obesity Can Reveal: Is β2-Adrenergic Receptor Gene Polymorphism Important? Pediatr Allergy Immunol Pulmonol [Internet]. 2014 Sep 1 [cited 2016 May 18];27(3):104-10. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25276484/ doi: 10.1089/ped.2014.0360.

111. de Luis DA, Izaola O, Primo D, Gómez JJL. Role of beta-2 adrenergic receptor polymorphism (rs1042714) on body weight and glucose metabolism

response to a meal-replacement hypocaloric diet. Nutrition [Internet]. 2023 Dec [cited 2024 Feb 6];116:112170. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37572548/ doi: 10.1016/j.nut.2023.112170.

112. de Paiva ACZ, de Lima Marson FA, Ribeiro JD, Bertuzzo CS. Asthma: Gln27Glu and Arg16Gly polymorphisms of the beta2-adrenergic receptor gene as risk factors. Allergy Asthma Clin Immunol [Internet]. 2014 Feb 5 [cited 2018 Oct 24];10(1):8. Available from: https://aacijournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1710-1492-10-8 doi: 10.1186/1710-1492-10-8.

113. de Souza E. Silva S, Leite N, Furtado-Alle L, de Souza RLR, Corazza PRP, Tradiotto MC, et al. ADRB2 gene influences responsiveness to physical exercise programs: A longitudinal study applied to overweight or obese Brazilian children and adolescents. Gene [Internet]. 2022 Apr 30 [cited 2023 Dec 16];820:146296. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35149152/ doi: 10.1016/j.gene.2022.146296.

114. Debelleix S, Siao-Him Fa V, Begueret H, Berger P, Kamaev A, Ousova O, et al. Montelukast reverses airway remodeling in actively sensitized young mice. Pediatr Pulmonol [Internet]. 2018 Jun [cited 2020 Apr 3]; 53(6):701-9. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ppul.23980 doi:10.1002/ppul.23980.

115. DeLuca HF. Historical overview of vitamin D. In: Hewison M, Bouillon R, Giovannucci E, Goltzman D, editors. Vitamin D: Volume 1: Biochemistry, Physiology and Diagnostics [Internet]. 4th Edition. Academic Press; 2018 [cited 2020 Oct 15]:3-12. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B978012809965000001X

116. DeVallance E, Branyan KW, Lemaster K, Olfert IM, Smith DM, Pistilli EE, et al. Aortic dysfunction in metabolic syndrome mediated by

perivascular adipose tissue TNFα- and NOX_2-dependent pathway. Exp Physiol [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2021 Mar 12];103(4):590-603. Available from: https://physoc.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1113/EP086818 doi: 10.1113/EP086818.

117. Dey S, Lu W, Weber HC, Young S, Larby J, Chia C, et al. Differential airway remodeling changes were observed in patients with asthma COPD overlap compared to patients with asthma and COPD alone21.06.2024. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol [Internet]. 2022 Oct 1 [cited 2023 Sep 20];323(4):L473-L483. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35997281/ doi: 10.1152/ajplung.00137.2022.

118. Dholia N, Sethi GS, Naura AS, Yadav UCS. Cysteinyl leukotriene D_4 (LTD_4) promotes airway epithelial cell inflammation and remodelling. Inflamm Res [Internet]. 2021 Jan [cited 2022 Oct 17];70(1):109-26. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33136175/ doi: 10.1007/s00011-020-01416-z.

119. Dixon AE, Peters U. The effect of obesity on lung function. Expert Rev Respir Med[Internet]. 2018 Sep[cited 2019 Aug 5];12(9):755-767.Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30056777/doi:10.1080/17476348.2018.1506331.

120. Dixon AE, Poynter ME. Mechanisms of asthma in obesity. Pleiotropic aspects of obesity produce distinct asthma phenotypes. Am J Respir Cell Mol Biol [Internet]. 2016 May [cited 2019 Aug 5];54(5):601-8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26886277/ doi: 10.1165/rcmb.2016-0017PS.

121. Djordjevic V, Despotovic M, Stankovic I, Stoimenov TJ. Association of ER22/23EK glucocorticoid receptor gene polymorphism with glucocorticoids dosage in COPD. Eur Respir J [Internet]. 2018 [cited 2020 Oct 25];52 (suppl 62): PA4400. Available from: https://www.ers-

education.org/lr/show-details/?idP=212514 doi: 10.1183/13993003.congress-2018.PA4400.

122. Doğu F, Yildiran A, Güloğlu D, Çipe FE, Yüksek M, Babacan E, İkincioğullari A. Serum Transforming Growth Factor-β (TGF-β), Matrix Metalloproteinase-2 (MMP-2), Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) and Tissue Inhibitors of Metalloproteinase (TIMP-1) Levels in Childhood Asthma. Turk J Med Sci [Internet]. 2008 [cited 2016 Sep 16];38(5):415-9. Available from: https://journals.tubitak.gov.tr/medical/vol38/iss5/6/

123. Donovan GM, Wang KCW, Shamsuddin D, Mann TS, Henry PJ, Larcombe AN, et al. Pharmacological ablation of the airway smooth muscle layer—mathematical predictions of functional improvement in asthma. Physiol Rep [Internet]. 2020 Jun [cited 2022 Jun 23];8(11):e14451. Available from: https://physoc.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.14814/phy2.14451 doi: 10.14814/phy2.14451.

124. Ekpruke CD, Silveyra P. Airway remodeling in asthma. Ann Transl Med [Internet]. 2022 Nov [cited 2023 Sep 8];10(22):1189. Available from: https://atm.amegroups.org/article/view/103981/html doi: 10.21037/atm-22-5059

125. Elliot JG, Donovan GM, Wang KCW, Green FHY, James AL, Noble PB. Fatty Airways: Implications for Obstructive Disease. Eur Respir J [Internet]. 2019 Dec 12 [cited 2021 May 24];54(6):1900857. Available from: https://erj.ersjournals.com/content/54/6/1900857.long doi: 10.1183/13993003.00857-2019.

126. Erman H, Gelisgen R, Cengiz M, Tabak O, Erdenen F, Uzun H. The association of vascular endothelial growth factor, metalloproteinases and their tissue inhibitors with cardiovascular risk factors in the metabolic syndrome. Eur Rev Med Pharmacol Sci [Internet]. 2016 [cited 2019 Oct 7];20(6):1015-22. Available from: https://www.europeanreview.org/article/10491

127. Espuela-Ortiz A, Martin-Gonzalez E, Poza-Guedes P, González-Pérez R, Herrera-Luis E. Genomics of Treatable Traits in Asthma. Genes (Basel)

[Internet]. 2023 Sep 20 [cited 2024 Mar 3];14(9):1824. Available from: https://www.mdpi.com/2073-4425/14/9/1824 doi: 10.3390/genes14091824.

128. Expert Panel Working Group of the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) administered and coordinated National Asthma Education and Prevention Program Coordinating Committee (NAEPPCC); Cloutier MM, Baptist AP, Blake KV, Brooks EG, Bryant-Stephens T, DiMango E, et al. Focused updates to the asthma management guidelines: a report from the national asthma education and prevention program coordinating committee expert panel working group. J Allergy Clin Immunol [Internet]. 2020 Dec [cited 2022 Nov 22];146(6):1217-70. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33280709/ doi: 10.1016/j.jaci.2020.10.003.

129. Facciolongo N, Bonacini M, Galeone C, Ruggiero P, Menzella F, Ghidoni G, et al. Bronchial thermoplasty in severe asthma: a real-world study on efficacy and gene profiling. Allergy Asthma Clin Immunol [Internet]. 2022 May 9 [cited 2023 Aug 16];18(1):39. Available from: https://aacijournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13223-022-00680-4 doi: 10.1186/s13223-022-00680-4.

130. Fainardi V, Passadore L, Labate M, Pisi G, Esposito S. An Overview of the Obese-Asthma Phenotype in Children. Int J Environ Res Public Health [Internet]. 2022 Jan 6 [cited 2023 Sep 25];19(2):636. Available from: https://www.mdpi.com/1660-4601/19/2/636 doi: 10.3390/ijerph19020636.

131. Fang L, Sun Q, Roth M. Immunologic and Non-Immunologic Mechanisms Leading to Airway Remodeling in Asthma. Int J Mol Sci [Internet]. 2020 Jan 23 [cited 2022 Apr 14];21(3):757. Available from: https://www.mdpi.com/1422-0067/21/3/757 doi: 10.3390/ijms21030757.

132. Fang L, Wang X, Sun Q, Papakonstantinou E, S'ng C, Tamm M, et al. IgE downregulates PTEN through microRNA-21-5p and stimulates airway smooth muscle cell remodeling. Int J Mol Sci [Internet]. 2019 Feb 18 [cited 2021 Feb 26];20(4):875. Available from: https://www.mdpi.com/1422-0067/20/4/875 doi: 10.3390/ijms20040875.

133. Fang Y, Jin W, Guo Z, Hao J. Quercetin Alleviates Asthma-Induced Airway Inflammation and Remodeling through Downregulating Periostin via Blocking TGF-β1/Smad Pathway. Pharmacology [Internet]. 2023 [cited 2024 Jan 23];108(5):432-43. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37343534/ doi: 10.1159/000530703.

134. Farzan S, Coyle T, Coscia G, Rebaza A, Santiago M. Clinical Characteristics and Management Strategies for Adult Obese Asthma Patients. J Asthma Allergy [Internet]. 2022 May 18 [cited 2023 May 12];15:673-89. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35611328/ doi: 10.2147/JAA.S285738.

135. Farzan S, Khan S, Elera C, Tsang J, Akerman M, DeVoti J. Effectiveness of montelukast in overweight and obese atopic asthmatics. Ann Allergy Asthma Immunol [Internet]. 2017 Aug [cited 2019 Jul 6];119(2):189-90. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28668546/ doi: 10.1016/j.anai.2017.05.024.

136. Ferreira MAR, Mathur R, Vonk JM, Szwajda A, Brumpton B, Granell R, et al. Genetic Architectures of Childhood- and Adult-Onset Asthma Are Partly Distinct. Am J Hum Genet [Internet]. 2019 Apr 4 [cited 2021 Sep 11];104(4):665-84. Available from: https://www.cell.com/ajhg/fulltext/S0002-9297(19)30067-9 doi: 10.1016/j.ajhg.2019.02.022.

137. Feshchenko YI, Gumeniuk GL, Gumeniuk MI, Zaikov SV, Rekalova OM, Opimakh SH. Lung ventilation impairment in asthma patients with obesity. Zaporozhye medical journal [Internet]. 2019 Nov-Dec [cited 2022 Jan 30];21(6):733-8. Available from: http://zmj.zsmu.edu.ua/article/view/186486 doi: 10.14739/2310-1210.2019.6.186486.

138. Figueiredo RG, Costa RS, Figueiredo CA, Cruz AA. Genetic Determinants of Poor Response to Treatment in Severe Asthma. Int J Mol Sci

[Internet]. 2021 Apr 20 [cited 2022 Oct 27];22(8):4251. Available from: https://www.mdpi.com/1422-0067/22/8/4251 doi: 10.3390/ijms22084251.

139. Finkelstein Y, Bournissen FG, Hutson JR, Shannon M. Polymorphism of the ADRB2 gene and response to inhaled beta- agonists in children with asthma: a meta-analysis. J Asthma [Internet]. 2009 Nov [cited 2017 Jul 16];46(9):900-5. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19905915/ doi: 10.3109/02770900903199961.

140. Finken MJJ, Meulenbelt I, Dekker FW, Frölich M, Romijn JA, Slagboom PE, Wit JM; Dutch POPS-19 Collaborative Study Group. The 23K variant of the R23K polymorphism in the glucocorticoid receptor gene protects against postnatal growth failure and insulin resistance after preterm birth. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2007 Dec [cited 2018 Apr 20];92(12):4777-82. Available from: https://academic.oup.com/jcem/article/92/12/4777/2597531?login=true doi: 10.1210/jc.2007-1290.

141. Fitzpatrick AM, Chipps BE, Holguin F, Woodruff PG. T2-“low” asthma: overview and management strategies. J Allergy Clin Immunol Pract [Internet]. 2020 Feb [cited 2022 Mar 13];8(2):452-63. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32037109/ doi: 10.1016/j.jaip.2019.11.006.

142. Fitzpatrick AM, Mutic AD, Mohammad AF, Stephenson ST, Grunwell JR. Obesity Is Associated with Sustained Symptomatology and Unique Inflammatory Features in Children with Asthma. J Allergy Clin Immunol Pract [Internet]. 2022 Mar [cited 2023 Sep 22];10(3):815-26.e2. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34688962/ doi: 10.1016/j.jaip.2021.10.020.

143. Forno E, Bacharier LB, Phipatanakul W, Guilbert TW, Cabana MD, Ross K, et al. Effect of vitamin D3 supplementation on severe asthma exacerbations in children with asthma and low vitamin D levels: the VDKA randomized clinical trial. JAMA [Internet]. 2020 Aug 25 [cited 2022 Aug

28];324(8):752-60. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32840597/ doi: 10.1001/jama.2020.12384.

144. Forno E, Celedón JC. The effect of obesity, weight gain, and weight loss on asthma inception and control. Curr Opin Allergy Clin Immunol [Internet]. 2017 Apr [cited 2019 Oct 10];17(2):123-30. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28030376/ doi: 10.1097/ACI.0000000000000339.

145. Forno E, Zhang P, Nouraie M, Courcoulas A, Mitchell JE, Wolfe BM, et al. The impact of bariatric surgery on asthma control differs among obese individuals with reported prior or current asthma, with or without metabolic syndrome. PLoS One [Internet]. 2019 Apr 9 [cited 2021 Feb 2];14(4):e0214730. Available from: https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0214730 doi: 10.1371/journal.pone.0214730.

146. Fouka E, Domvri K, Gkakou F, Alevizaki M, Steiropoulos P, Papakosta D, et al. Recent insights in the role of biomarkers in severe asthma management. Front Med (Lausanne) [Internet]. 2022 Sep 26 [cited 2023 Dec 14];9:992565. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36226150/ doi: 10.3389/fmed.2022.992565.

147. Frühbeck G, Busetto L, Dicker D, Yumuk V, Goossens GH, Hebebrand J, Halford JGC, Farpour-Lambert NJ, Blaak EE, Woodward E, Toplak H. The ABCD of Obesity: An EASO Position Statement on a Diagnostic Term with Clinical and Scientific Implications. Obes Facts [Internet]. 2019 Dec [cited 2020 Nov 01];12(2):131-136. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30844811/ doi: 10.1159/000497124. Epub 2019 Mar 7. PMID: 30844811; PMCID: PMC6547280.

148. Fu G, Fu L, Cai Y, Zhao H, Fu W. Association between polymorphisms of glucocorticoid receptor genes and asthma: A meta-analysis. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand) [Internet]. 2018 Apr 30 [cited 2021 Jan 21];64(5):13-23. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29729712/

149. Fu WP, Zhao ZH, Zhong L, Sun C, Fang LZ, Liu L, et al. Relationship between polymorphisms in the 5' leader cistron, positions 16 and 27 of the adrenergic β2 receptor gene and asthma in a Han population from southwest China [Internet]. Respirology. 2011 Nov [cited 2016 Oct 14];16(8):1221-7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21801278 doi: 10.1111/j.1440-1843.2011.02028.x.

150. Fukui Y, Hizawa N, Takahashi D, Maeda Y, Jinushi E, Konno S, et al. Association between nonspecific airway hyper-responsiveness and Arg16Gly beta2-adrenergic receptor gene polymorphism in asymptomatic healthy Japanese subjects [Internet]. Chest. 2006 Aug [cited 2020 Nov 14];130(2):449-54. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16899844/ doi: 10.1378/chest.130.2.449.

151. Fuso L, Di Perna A, Longobardi A, Trové A, Bisceglia M, Bibi BF, et al. Polymorphism of Beta2-adrenoceptor and regular use of formoterol in asthma: preliminary results [Internet]. ISRN Pulmonol. 2013 [cited 2021 Sep 10]; 2013:1-6. Available from: https://www.hindawi.com/journals/isrn/2013/280843/ doi: 10.1155/2013/280843.

152. Gallagher A, Edwards M, Nair P, Drew S, Vyas A, Sharma R, et al. Anti-interleukin-13 and anti-interleukin-4 agents versus placebo, anti-interleukin-5 or anti-immunoglobulin-E agents, for people with asthma [Internet]. Cochrane Database Syst Rev. 2021 Oct 19 [cited 2022 Nov 18];10(10):CD012929. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34664263/ doi: 10.1002/14651858.CD012929.pub2.

153. Ganeff IMM, Bos MM, van Heemst D, Noordam R. BMI-associated gene variants in FTO and cardiometabolic and brain disease: obesity or pleiotropy? [Internet]. Physiol Genomics. 2019 Aug 1 [cited 2021 Jun 21];51(8):311-22. Available from:

https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31199196/ doi: 10.1152/physiolgenomics.00040.2019.

154. Garcia-Rio F, Alvarez-Puebla MJ, Esteban-Gorgojo I, Barranco P, Olaguibel JM. Obesity and Asthma: Key Clinical Questions [Internet]. J Investig Allergol Clin Immunol. 2019 [cited 2020 Aug 17];29(4):262-71. Available from: https://www.jiaci.org/summary/vol29-issue4-num1826 doi: 10.18176/jiaci.0316.

155. Ge D, Foer D, Cahill KN. Utility of Hypoglycemic Agents to Treat Asthma with Comorbid Obesity [Internet]. Pulm Ther. 2023 Mar [cited 2023 Dec 28];9(1):71-89. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36575356/ doi: 10.1007/s41030-022-00211-x.

156. Gebski EB, Anaspure O, Panettieri RA, Koziol-White CJ. Airway smooth muscle and airway hyperresponsiveness in asthma: mechanisms of airway smooth muscle dysfunction [Internet]. Minerva Med. 2022 Feb [cited 2023 Jan 25];113(1):4-16. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33496164/ doi: 10.23736/S0026-4806.21.07283-9.

157. Gelzo M, Cacciapuoti S, Pinchera B, De Rosa A, Cernera G, Scialò F, et al. Matrix metalloproteinases (MMP) 3 and 9 as biomarkers of severity in COVID-19 patients [Internet]. Sci Rep. 2022 Jan 24 [cited 2023 Sep 12];12:1212. Available from: https://www.nature.com/articles/s41598-021-04677-8 doi: 10.1038/s41598-021-04677-8.

158. Gibson PG, Prazma CM, Chupp GL, Bradford ES, Forshag M, Mallett SA, et al. Mepolizumab improves clinical outcomes in patients with severe asthma and comorbid conditions [Internet]. Respir Res. 2021 Jun 7 [cited 2022 Oct 22];22(1):171. Available from: https://respiratory-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12931-021-01746-4 doi: 10.1186/s12931-021-01746-4.

159. Ginete C, Serrasqueiro B, Silva-Nunes J, Veiga L, Brito M. Identification of Genetic Variants in 65 Obesity Related Genes in a Cohort of Portuguese Obese Individuals [Internet]. Genes (Basel). 2021 Apr 19 [cited 2022 Dec 11];12(4):603. Available from: https://www.mdpi.com/2073-4425/12/4/603 doi: 10.3390/genes12040603.

160. Giubergia V, Gravina L, Castaños C, Chertkoff L. Influence of β(2)-adrenergic receptor polymorphisms on asthma exacerbation in children with severe asthma regularly receiving salmeterol [Internet]. Ann Allergy Asthma Immunol. 2013 Mar [cited 2019 May 23];110(3):156-60. Available from: https://www.annallergy.org/article/S1081-1206(12)01033-2/abstract doi: 10.1016/j.anai.2012.12.018.

161. Gjesing AP, Andersen G, Burgdorf KS, Borch-Johnsen K, Jørgensen T, Hansen T, et al. Studies of the associations between functional β2-adrenergic receptor variants and obesity, hypertension and type 2 diabetes in 7,808 white subjects [Internet]. Diabetologia. 2007 Mar [cited 2018 Jun 16];50(3):563-8. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s00125-006-0578-8 doi: 10.1007/s00125-006-0578-8.

162. Global Initiative for Asthma - GINA. 2022 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention [Internet]. 2022 [updated 2022 Jul 13; cited 2023 Nov 13]. 223 p. Available from: https://ginasthma.org/gina-reports/

163. Global Initiative for Asthma - GINA. Global Strategy for Asthma Management and Prevention [Internet]. 2016 [updated 2016; cited 2022 Sep 24]. 151 p. Available from: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/01/2016-GINA.pdf

164. Global Initiative for Asthma - GINA. Global Strategy for Asthma Management and Prevention [Internet]. 2017 [updated 2017; cited 2022 Nov 18]. 159 p. Available from: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/01/2017-GINA.pdf

165. Global Initiative for Asthma - GINA. Global Strategy for Asthma Management and Prevention [Internet]. 2018 [updated 2018; cited 2022 Dec 23]. 162 p. Available from: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/01/2018-GINA.pdf

166. Global Strategy for Asthma Management and Prevention [Internet]. Global Initiative for Asthma; 2018 [cited 2020 Sep 01]. 160 p. Available from: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/01/2018-GINA.pdf

167. González JR, Cáceres A, Esko T, Cuscó I, Puig M, Esnaola M, et al. A common 16p11.2 inversion underlies the joint susceptibility to asthma and obesity. Am J Hum Genet [Internet]. 2014 Mar 6 [cited 2019 Mar 22];94(3):361-72. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24560518/ doi: 10.1016/j.ajhg.2014.01.015.

168. Grace J, Mohan A, Lugogo NL. Obesity and adult asthma: diagnostic and management challenges. Curr Opin Pulm Med [Internet]. 2019 Jan [cited 2021 May 16];25(1):44-50. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30394901/ doi: 10.1097/MCP.0000000000000531.

169. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, Barjaktarevic IZ, Cooper BG, Hall GL, et al. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. Am J Respir Crit Care Med [Internet]. 2019 Oct 15 [cited 2022 Feb 17];200(8):e70-88. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31613151/ doi: 10.1164/rccm.201908-1590ST.

170. Granell R, Rodriguez S. Confirmed causal effect of obesity on asthma and new insights on potential underlying shared genetic mechanisms. J Allergy Clin Immunol [Internet]. 2020 Feb [cited 2022 Sep 25];145(2):484-6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31812573/ doi: 10.1016/j.jaci.2019.11.033.

171. Grasemann H, Holguin F. Oxidative stress and obesity-related asthma. Paediatr Respir Rev [Internet]. 2021 Mar [cited 2022 Sep 15];37:18-21. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32660723/ doi: 10.1016/j.prrv.2020.05.004.

172. Grzechocinska B., Dabrowski FA, Sierdzinski J, Cyganek A, Wielgos M. The association between serum metalloproteinase concentration, obesity, and hormone levels in reproductive-aged women. Endokrynol Pol [Internet]. 2019 Feb [cited 2020 Oct 10];70(1):49-56. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30259506/ doi: 10.5603/EP.a2018.0067.

173. Grzela K, Zagórska W, Krejner A, Banaszkiewicz A, Litwiniuk M, Kulus M, et al. Inhaled corticosteroids do not reduce initial high activity of matrix metalloproteinase (MMP)-9 in exhaled breath condensates of children with asthma exacerbation: a proof of concept study. Cent Eur J Immunol [Internet]. 2016 [cited 2018 May 23];41(2):221-7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27536209/ doi: 10.5114/ceji.2016.60998.

174. Guan XJ, Zhang WX, Li CC, Zheng YM, Lin L, Ye LP, et al. [The role of external signal regulated kinase and transforming growth factor beta(1) in asthma airway remodeling and regulation of glucocorticoids]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi [Internet]. 2007 Jul 3 [cited 2016 Mar 13];87(25):1767-72. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17919386/ Chinese.

175. Guerau-de-Arellano M, Britt RD Jr. Sterols in asthma. Trends Immunol [Internet]. 2022 Oct [cited 2023 Jan 12];43(10):792-9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36041950/ doi: 10.1016/j.it.2022.08.003.

176. Guerrero SC, Panettieri RA Jr, Rastogi D. Mechanistic Links Between Obesity and Airway Pathobiology Inform Therapies for Obesity-Related Asthma. Pediatr Drugs [Internet]. 2023 May [cited 2023 Dec 24];25(3):283-99. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36656428/ doi: 10.1007/s40272-022-00554-7.

177. Guguen C, Launois C, Dormoy V, Dewolf M, Dumazet A, Dury S, et al. Asthme et obésité: mécanismes et pistes thérapeutiques [Obesity and

asthma: Mechanisms and therapeutic options]. Rev Mal Respir [Internet]. 2020 Feb [cited 2021 Nov 22];37(2):134-43. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31864881/ French. doi: 10.1016/j.rmr.2019.03.015.

178. Gui X, Chen H, Cai H, Sun L, Gu L. Leptin promotes pulmonary fibrosis development by inhibiting autophagy via PI3K/Akt/mTOR pathway. Biochem Biophys Res Commun [Internet]. 2018 Apr 6 [cited 2019 Oct 11];498(3):660-6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29524411/ doi: 10.1016/j.bbrc.2018.03.039.

179. Guida G, Riccio AM. Immune induction of airway remodeling. Semin Immunol [Internet]. 2019 Dec [cited 2021 May 18];46:101346. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31734128/ doi: 10.1016/j.smim.2019.101346.

180. Guo X, Zheng H, Mao C, Guan E, Si H. An association and meta-analysis study of 4 SNPs from beta-2 adrenergic receptor (ADRB2) gene with risk of asthma in children. Asian Pac J Allergy Immunol [Internet]. 2016 Mar [cited 2017 Aug 16];34(1):11-20. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26994621/ doi: 10.12932/AP0597.34.1.2016.

181. Hall IP, Blakey JD, Al Balushi KA, Wheatley A, Sayers I, Pembrey ME, et al. Beta2-adrenoceptor polymorphisms and asthma from childhood to middle age in the British 1958 birth cohort: a genetic association study. Lancet [Internet]. 2006 Aug 26 [cited 2016 May 30];368(9537):771-9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16935688/ doi: 10.1016/S0140-6736(06)69287-8.

182. Hall SC, Agrawal DK. Vitamin D and Bronchial Asthma: An Overview of Data From the Past 5 Years. Clin Ther [Internet]. 2017 May [cited 2018 Aug 25];39(5):917-29. Available from:

https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28449868/ doi: 10.1016/j.clinthera.2017.04.002.

183. Hallstrand TS, Fischer ME, Wurfel MM, Afari N, Buchwald D, Goldberg J. Genetic pleiotropy between asthma and obesity in a community-based sample of twins. J Allergy Clin Immunol [Internet]. 2005 Dec [cited 2016 Jun 11];116(6):1235-41. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16337451/ doi: 10.1016/j.jaci.2005.09.016.

184. Han H, Chung SI, Park HJ, Oh EY, Kim SR, Park KH, et al. Obesity-induced Vitamin D Deficiency Contributes to Lung Fibrosis and Airway Hyperresponsiveness. Am J Respir Cell Mol Biol [Internet]. 2021 Mar [cited 2022 Jan 05];64(3):357-67. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33296297/ doi: 10.1165/rcmb.2020-0086OC.

185. Han W, Li J, Tang H, Sun L. Treatment of obese asthma in a mouse model by simvastatin is associated with improving dyslipidemia and decreasing leptin level. Biochem Biophys Res Commun [Internet]. 2017 Mar 4 [cited 2018 Nov 02];484(2):396-402. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28131832/ doi: 10.1016/j.bbrc.2017.01.135.

186. Han X, He X, Hao G, Cao L, Qi Y, Han K. The association of asthma duration with body mass index and Weight-Adjusted-Waist index in a nationwide study of the U.S. adults. Eur J Med Res [Internet]. 2023 Mar 14 [cited 2023 Dec 09];28(1):122. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36918990/ doi: 10.1186/s40001-023-01089-4.

187. Han YY, Forno E, Celedón JC. Vitamin D Insufficiency and Asthma in a US Nationwide Study. J Allergy Clin Immunol Pract [Internet]. 2017 May-Jun [cited 2018 Nov 18];5(3):790-6.e1. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27913247/ doi: 10.1016/j.jaip.2016.10.013.

188. Hawkins GA, Weiss ST, Bleecker ER. Clinical consequences of ADRbeta2 polymorphisms. Pharmacogenomics [Internet]. 2008 Mar [cited 2016 Apr 12];9(3):349-58. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18303970/ doi: 10.2217/14622416.9.3.349.

189. Hernandez-Pacheco N, Farzan N, Francis B, Karimi L, Repnik K, Vijverberg SJ, et al. Genome-wide association study of inhaled corticosteroid response in admixed children with asthma. Clin Exp Allergy [Internet]. 2019 Jun [cited 2020 Sep 20];49(6):789-98. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30697902/ doi: 10.1111/cea.13354.

190. Hikino K, Kobayashi S, Ota E, Mushiroda T, Urayama KY, Kobayashi T. A meta-analysis of the influence of ADRB2 genetic polymorphisms on albuterol (salbutamol) therapy in patients with asthma. Br J Clin Pharmacol [Internet]. 2021 Apr [cited 2022 Nov 25];87(4):1708-16. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32986886/ doi: 10.1111/bcp.14570.

191. Hizawa N. Pharmacogenetics of β2-agonists. Allergol Int [Internet]. 2011 Sep [cited 2017 Jun 21];60(3):239-46. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21681016/ doi: 10.2332/allergolint.11-RAI-0317.

192. Holguin F, Bleecker ER, Busse WW, Calhoun WJ, Castro M, Erzurum SC, et al. Obesity and asthma: an association modified by age of asthma onset. J Allergy Clin Immunol [Internet]. 2011 Jun [cited 2017 Aug 27];127(6):1486-93.e2. Available from: https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(11)00566-5/fulltext doi: 10.1016/j.jaci.2011.03.036.

193. Holguin F, Grasemann H, Sharma S, Winnica D, Wasil K, Smith V, et al. L-Citrulline increases nitric oxide and improves control in obese asthmatics. JCI Insight [Internet]. 2019 Nov 12 [cited 2022 Oct 12];4(24):e131733. Available from: https://insight.jci.org/articles/view/131733 doi: 10.1172/jci.insight.131733.

194. Holland AE, Spruit MA, Troosters T, Puhan MA, Pepin V, Saey D, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. Eur Respir J [Internet]. 2014 Dec [cited 2016 Sep 11];44(6):1428-46. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25359355/ doi: 10.1183/09031936.00150314.

195. Hossain N, Arhi C, Borg CM. Is Bariatric Surgery Better than Nonsurgical Weight Loss for Improving Asthma Control? A Systematic Review. Obes Surg [Internet]. 2021 Apr [cited 2022 Dec 22];31(4):1810-32. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33590422/ doi: 10.1007/s11695-021-05255-7.

196. Hothersall EJ, Chaudhuri R, McSharry C, Donnelly I, Lafferty J, McMahon AD, et al. Effects of atorvastatin added to inhaled corticosteroids on lung function and sputum cell counts in atopic asthma. Thorax [Internet]. 2008 Nov 19 [cited 2016 Sep 22];63(12):1070-5. Available from: https://thorax.bmj.com/content/63/12/1070.long doi: 10.1136/thx.2008.100198.

197. Hough KP, Curtiss ML, Blain TJ, Liu RM, Trevor J, Deshane JS, et al. Airway Remodeling in Asthma. Front Med [Internet]. 2020 May 21 [cited 2023 Jul 04];7:191. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7253669/ doi: 10.3389/fmed.2020.00191.

198. Hsieh A, Assadinia N, Hackett TL. Airway remodeling heterogeneity in asthma and its relationship to disease outcomes. Front Physiol [Internet]. 2023 Jan 19 [cited 2023 Sep 17];14:01-17. Available from: https://www.frontiersin.org/journals/physiology/articles/10.3389/fphys.2023.1113100/full doi: 10.3389/fphys.2023.1113100.

199. Hsu E, Bajaj T. Beta2-Agonists. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan [updated 2023 Jun 20; cited

2024 Mar 01]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542249/

200. Hsu PS, Wu CS, Chang JF, Lin WN. Leptin Promotes cPLA$_2$ Gene Expression through Activation of the MAPK/NF-κB/p300 Cascade. Int J Mol Sci [Internet]. 2015 Nov 18 [cited 2016 Jun 11];16(11):27640-58. Available from: https://www.mdpi.com/1422-0067/16/11/26045 doi: 10.3390/ijms161126045.

201. Hu G, Dong T, Wang S, Jing H, Chen J. Vitamin D$_3$-vitamin D receptor axis suppresses pulmonary emphysema by maintaining alveolar macrophage homeostasis and function. EBioMedicine [Internet]. 2019 Jul 02 [cited 2020 May 19];45:563-77. Available from: https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964(19)30420-7/fulltext doi: 10.1016/j.ebiom.2019.06.039.

202. Huang CC, Wang CH, Wu PW, He JR, Huang CC, Chang PH, et al. Increased nasal matrix metalloproteinase-1 and -9 expression in smokers with chronic rhinosinusitis and asthma. Sci Rep [Internet]. 2019 Oct 25 [cited 2020 Sep 17];9(1):15357. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6814857/ doi: 10.1038/s41598-019-51813-6.

203. Huang F, Yin JN, Wang HB, Liu SY, Li YN. Association of imbalance of effector T cells and regulatory cells with the severity of asthma and allergic rhinitis in children. Allergy Asthma Proc [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2020 Sep 17];38(6):70-7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29046188/ doi: 10.2500/aap.2017.38.4076.

204. Huang Y, Qiu C. Research advances in airway remodeling in asthma: a narrative review. Ann Transl Med [Internet]. 2022 Sep [cited 2023 Jan 27];10(18):1023. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9577744/ doi: 10.21037/atm-22-2835.

205. Huo R, Tian X, Chang Q, Liu D, Wang C, Bai J, et al. Targeted inhibition of β-catenin alleviates airway inflammation and remodeling in asthma *via* modulating the profibrotic and anti-inflammatory actions of transforming growth factor-β_1. Ther Adv Respir Dis [Internet]. 2021 Feb [cited 2022 Dec 22];15. Available from: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1753466620981858?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed doi: 10.1177/1753466620981858.

206. Hur J, Kang JY, Rhee CK, Kim YK, Lee SY. The leukotriene receptor antagonist pranlukast attenuates airway remodeling by suppressing TGF-β signaling. Pulm Pharmacol Ther [Internet]. 2018 Feb [cited 2019 Jun 23];48:5-14. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29031615/ doi: 10.1016/j.pupt.2017.10.007.

207. Ilmarinen P, Vähätalo I, Tuomisto LE, Niemelä O, Kankaanranta H. Long-term adherence to inhaled corticosteroids in clinical phenotypes of adult-onset asthma. J Allergy Clin Immunol Pract [Internet]. 2021 May 06 [cited 2022 Oct 02];9(9):3503–05.e3. Available from: https://www.jaci-inpractice.org/article/S2213-2198(21)00563-8/fulltext doi: 10.1016/j.jaip.2021.04.057.

208. Imamura M, Okunishi K, Ohtsu H, Nakagome K, Harada H, Tanaka R, et al. Pravastatin attenuates allergic airway inflammation by suppressing antigen sensitisation, interleukin 17 production and antigen presentation in the lung. Thorax [Internet]. 2009 Jan [cited 2016 Oct 25];64(1):44-9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18835962/ doi: 10.1136/thx.2007.094540.

209. Ingram JL. Give Me Some Room to Breathe! Can Targeting SPHK2 Reduce Airway Smooth Muscle Thickening in Asthma? Am J Respir Cell Mol Biol [Internet]. 2020 Jan [cited 2021 Dec 21];62(1):1-2. Available from:

https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31298926/ doi: 10.1165/rcmb.2019-0240ED.

210. Irani C, Adib S, Halaby G, Sibai A. Obesity/overweight and asthma control in LEBANESE adults: a cross-sectional study. BMC Public Health [Internet]. 2019 Jun 17 [cited 2021 May 20];19(1):769. Available from: https://bmcpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12889-019-7116-3 doi: 10.1186/s12889-019-7116-3.

211. Isaza C, Sepúlveda-Arias JC, Agudelo BI, Arciniegas W, Henao J, Porras GL, et al. β(2) -adrenoreceptor polymorphisms in asthmatic and non-asthmatic schoolchildren from Colombia and their relationship to treatment response. Pediatr Pulmonol [Internet]. 2012 Sep [cited 2016 Sep 23];47(9):848-55. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22328447/ doi: 10.1002/ppul.22521.

212. Israel E, Chinchilli VM, Ford JG, Boushey HA, Cherniack R, Craig TJ, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute's Asthma Clinical Research Network. Use of regularly scheduled albuterol treatment in asthma: genotype-stratified, randomised, placebo-controlled cross-over trial. Lancet [Internet]. 2004 Oct 23-29 [cited 2016 Jul 29];364(9444):1505-12. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15500895/ doi: 10.1016/S0140-6736(04)17273-5.

213. Ito JT, Lourenço JD, Righetti RF, Tibério IFLC, Prado CM, Lopes FDTQS. Extracellular Matrix Component Remodeling in Respiratory Diseases: What Has Been Found in Clinical and Experimental Studies? Cells [Internet]. 2019 Apr 11 [cited 2020 Jul 11];8(4):342. Available from: https://www.mdpi.com/2073-4409/8/4/342 doi: 10.3390/cells8040342.

214. Jalba MS, Rhoads GG, Demissie K. Association of codon 16 and codon 27 beta 2-adrenergic receptor gene polymorphisms with obesity: a meta-analysis. Obesity [Internet]. 2008 Sep [cited 2016 Jan 16];16(9):2096-106. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19186333/ doi: 10.1038/oby.2008.327.

215. James AL, Donovan GM, Green FHY, Mauad T, Abramson MJ, Cairncross A, et al. Heterogeneity of Airway Smooth Muscle Remodeling in Asthma. Am J Respir Crit Care Med [Internet]. 2023 Feb 15 [cited 2023 Dec 18];207(4):452-60. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36399661/ doi: 10.1164/rccm.202111-2634OC.

216. Janulaityte I, Januskevicius A, Kalinauskaite-Zukauske V, Bajoriuniene I, Malakauskas K. In Vivo Allergen-Activated Eosinophils Promote Collagen I and Fibronectin Gene Expression in Airway Smooth Muscle Cells via TGF-β1 Signaling Pathway in Asthma. Int J Mol Sci [Internet]. 2020 Mar 6 [cited 2021 Jun 15];21(5):1837. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7084581/ doi: 10.3390/ijms21051837.

217. Janulaityte I, Januskevicius A, Rimkunas A, Palacionyte J, Vitkauskiene A, Malakauskas K. Asthmatic Eosinophils Alter the Gene Expression of Extracellular Matrix Proteins in Airway Smooth Muscle Cells and Pulmonary Fibroblasts. Int J Mol Sci [Internet]. 2022 Apr 7 [cited 2022 Dec 05];23(8):4086. Available from: https://www.mdpi.com/1422-0067/23/8/4086 doi: 10.3390/ijms23084086.

218. Januskevicius A, Vaitkiene S, Gosens R, Janulaityte I, Hoppenot D, Sakalauskas R, et al. Eosinophils enhance WNT-5a and TGF-β_1 genes expression in airway smooth muscle cells and promote their proliferation by increased extracellular matrix proteins production in asthma. BMC Pulm Med [Internet]. 2016 Jun 13 [cited 2017 Jul 19];16(1):94. Available from: https://bmcpulmmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12890-016-0254-9 doi: 10.1186/s12890-016-0254-9.

219. Jia Y, Wang H, Yi M, Li Y, Bai C, Jiang D, et al. Association between beta 2 adrenergic receptor genetic polymorphisms and salbutamol responsiveness in asthmatic patients: a meta-analysis. Authorea [Internet]. 2020 Oct 26 [cited 2021 Oct 10]. Available from:

https://www.authorea.com/users/370299/articles/488982-association-between-beta-2-adrenergic-receptor-genetic-polymorphisms-and-salbutamol-responsiveness-in-asthmatic-patients-a-meta-analysis doi: 10.22541/au.160373204.45826838/v1.

220. Jiang D, Wang L, Ding M, Bai C, Zhu X, Chen O. Association between Body Mass Index Status and Childhood Asthma Control. Child Obes [Internet]. 2020 Jun [cited 2021 Jan 05];16(4):274-80. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32484760/ doi: 10.1089/chi.2020.0029.

221. Jiang H, Duan J, Xu K, Zhang W. Resveratrol protects against asthma-induced airway inflammation and remodeling by inhibiting the HMGB1/TLR4/NF-κB pathway. Exp Ther Med [Internet]. 2019 Jul [cited 2021 May 06];18(1):459-66. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6566090/ doi: 10.3892/etm.2019.7594.

222. Jolliffe DA, Greenberg L, Hooper RL, Griffiths CJ, Camargo CA Jr, Kerley CP, et al. Vitamin D supplementation to prevent asthma exacerbations: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. Lancet Respir Med [Internet]. 2017 Nov [cited 2020 Mar 09];5(11):881-90. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28986128/ doi: 10.1016/S2213-2600(17)30306-5.

223. Jonas MI, Kuryłowicz A, Bartoszewicz Z, Lisik W, Jonas M, Kozniewski K, et al. Vitamin D Receptor Gene Expression in Adipose Tissue of Obese Individuals is Regulated by miRNA and Correlates with the Pro-Inflammatory Cytokine Level. Int J Mol Sci [Internet]. 2019 Oct 24 [cited 2021 Mar 29];20(21):5272. Available from: https://www.mdpi.com/1422-0067/20/21/5272 doi: 10.3390/ijms20215272.

224. Joseph C, Tatler AL. Pathobiology of Airway Remodeling in Asthma: The Emerging Role of Integrins. J Asthma Allergy [Internet]. 2022 May 11 [cited 2023 Jan 19];15:595-610. Available from:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9112045/ doi: 10.2147/JAA.S267222.

225. Jovicic N, Babic T, Dragicevic S, Nestorovic B, Nikolic A. *ADRB2* Gene Polymorphisms and Salbutamol Responsiveness in Serbian Children with Asthma. Balkan J Med Genet [Internet]. 2018 Oct 29 [cited 2020 Nov 15];21(1):33-8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30425908/ doi: 10.2478/bjmg-2018-0007.

226. Kachkovska V, Kovchun A, Dudchenko I, Prystupa L. Effectiveness of complex treatment of patients with early-onset and late-onset bronchial asthma associated with obesity. East Ukr Med J [Internet]. 2024 Mar 31;12(1):148-59. Available from: https://eumj.med.sumdu.edu.ua/index.php/journal/article/view/479 doi: 10.21272/eumj.2024;12(1):148-159.

227. Kachkovska V, Kovchun A, Dudchenko I, Prystupa L. Gln27Glu polymorphism in the β2-adrenoreceptor gene in patients with asthma with regard to the age of onset. East Ukr Med J [Internet]. 2023;11(4):390-7. Available from: https://eumj.med.sumdu.edu.ua/index.php/journal/article/view/394 doi: 10.21272/eumj.2023;11(4):390-397.

228. Kachkovska V, Kovchun A, Kovchun V, Klisch I, Marchuk O, Dudchenko I, et al. ER22/23EK and TTH111I polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene in patients with bronchial asthma with regard to the age of onset. Georgian Med News [Internet]. 2023 Jan;1(334):94-7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36864800/

229. Kachkovska V, Kovchun A, Prystupa L. ER22/23EK and Tth111I polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene among asthma patients~with regard to the age of onset. Eur Respir J [Internet]. 2022;60(suppl 66):692. Available from: https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2022.692

230. Kachkovska V, Kovchun A, Prystupa L. The link between the Gln27Glu polymorphism of the β2-adrenoceptor gene and the severity of the asthma course. Eur Respir J [Internet]. 2023;62(suppl 67): PA2317. Available from: https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2023.PA2317

231. Kachkovska V, Prystupa L. Clinical course of obesity-associated asthma depending on the Gln27Glu polymorphic variant of the β_2-adrenoreceptor gene, taking into account the age of onset. Art Med [Internet]. 2024 Mar 28;1(29):62-5. Available from: https://art-of-medicine.ifnmu.edu.ua/index.php/aom/article/view/1118 doi: 10.21802/artm.2024.1.29.62.

232. Kachkovska V. Analysis of the association of bronchial asthma clinical course with ER22/23EK and TTH111I polymorphic variants in the glucocorticoid receptor gene. Ukr Sci Med Youth J [Internet]. 2023 Dec 4;142(4):19-27. Available from: https://mmj.nmuofficial.com/index.php/journal/article/view/103 doi: 10.32345/USMYJ.4(142).2023.19-27.

233. Kachkovska V. Association between Gln27Glu polymorphism in the β2 adrenergic receptor gene and obesity risk in patients with early-onset and late-onset bronchial asthma. Georgian Med News [Internet]. 2023 Jul-Aug;7(340):254-8. Available from: https://www.geomednews.com/Articles/2023/7_8_2023/254-258.pdf

234. Kachkovska V. The control of asthma in association with body mass index and the age of asthma onset. Eur Respir J [Internet];62(suppl 67): PA3654. Available from: https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2023.PA3654

235. Kachkovska V. The risk of asthma developing depending on Arg16Gly β_2-adrenoceptor gene polymorphism in the Ukrainian population. Poster session presented at: EAACI Hybrid Congress 2022 [Internet]; 2022 Jul 1-3; Prague, Czech Republic. Available from: https://services.y-congress.com/congress/players-

proto/cyim.congress.meta.player/standalone.html?mGuid=0af8c9e6-3731-4614-9e43-7efc540f042c

236. Kachkovska VV, Kovchun AV, Moyseyenko IO, Dudchenko IO, Prystupa LN. Arg16Gly polymorphism in the β2-adrenoceptor gene in patients with bronchial asthma. Wiad Lek [Internet]. 2021;74(5):1200-3. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34090290/ doi: 10.36740/WLek202105128.

237. Kachkovska VV, Orlovskyi VF. Association between Arg16Gly Polymorphism in the *B2*-Adrenergic Receptor Gene and Obesity Risk in Patients with Bronchial Asthma. Open J Genet [Internet]. 2021;11(4):93-101. Available from: https://www.scirp.org/journal/paperinformation?paperid=113374 doi: 10.4236/ojgen.2021.114009.

238. Kachkovska VV, Prystupa LN, Orlovskyi VF. Arg16Gly polymorphism in the β_2-adrenoceptor gene in patients with bronchial asthma with regard to the age of onset. World Med Biol [Internet]. 2023;1(83):87-90. Available from: https://womab.com.ua/en/smb-2023-01/9678 doi: 10.26724/2079-8334-2023-1-83-87-90.

239. Kachkovska VV. ER22/23EK and TTH111I polymorphic variants in the glucocorticoid receptor gene in patients with bronchial asthma. Pol Merkur Lekarski [Internet]. 2023;51(4):398-402. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37756461/ doi: 10.36740/Merkur202304115.

240. Kachkovska VV. Gln27Glu polymorphism in the β2-adrenergic receptor gene in patients with bronchial asthma. Zaporozhye Medical Journal [Internet]. 2022 Apr 4;24(2):159-62. Available from: http://zmj.zsmu.edu.ua/article/view/239468 doi: 10.14739/2310-1210.2022.2.239468.

241. Kang HS, Rhee CK, Lee HY, Yoon HK, Kwon SS, Lee SY. Different anti-remodeling effect of nilotinib and fluticasone in a chronic asthma model.

Korean J Intern Med [Internet]. 2016 Nov [cited 2020 Nov 15];31(6):1150-58. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27764539/ doi: 10.3904/kjim.2015.002

242. Kang N, Song WJ. Discovering Biomarkers of Neutrophilic Asthma: A Clinician's Perspective. Allergy Asthma Immunol Res [Internet]. 2022 Jan [cited 2023 Nov 02];14(1):1-4. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8724821/ doi: 10.4168/aair.2022.14.1.1.

243. Karamanos NK, Theocharis AD, Piperigkou Z, Manou D, Passi A, Skandalis SS, et al. A guide to the composition and functions of the extracellular matrix. FEBS J [Internet]. 2021 Dec [cited 2021 Oct 24];288(24):6850-912. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33605520/ doi: 10.1111/febs.15776.

244. Karczewski J, Śledzińska E, Baturo A, Jończyk I, Maleszko A, Samborski P, et al. Obesity and inflammation. Eur Cytokine Netw [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2021 Mar 29];29(3):83-94. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30547890/ doi: 10.1684/ecn.2018.0415.

245. Kardas G, Kuna P, Panek M. Biological Therapies of Severe Asthma and Their Possible Effects on Airway Remodeling. Front Immunol [Internet]. 2020 Jun 18 [cited 2021 May 19];11:1134. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32625205/ doi: 10.3389/fimmu.2020.01134.

246. Karimdzhanov I, Zakirova U, Yusupova G, Karimova U. The role of association of ADRB2 gene polymorphism with therapeutic response to β2-agonists in children with recurrent bronchial obstruction. Здоров'я дитини [Інтернет]. 2022 Квіт 1 [цитовано 2023 Груд 15];17(2):19-24. Доступно на: http://ir.librarynmu.com/bitstream/123456789/4936/1/167291705395553.pdf doi: 10.22141/2224-0551.17.2.2022.1497.

247. Karimi L, Vijverberg SJ, Engelkes M, Hernandez-Pacheco N, Farzan N, Soares P, et al; PiCA and SysPharmPedia consortia. *ADRB2* haplotypes and asthma exacerbations in children and young adults: An individual participant data meta-analysis. Clin Exp Allergy [Internet]. 2021 Jun 15 [cited 2022 Apr 12];51(9):1157-71. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cea.13965 doi: 10.1111/cea.13965.

248. Kaur R, Chupp G. Phenotypes and endotypes of adult asthma: Moving toward precision medicine. J Allergy Clin Immunol [Internet]. 2019 Jul [cited 2021 Apr 25];144(1):1-12. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31277742/ doi: 10.1016/j.jaci.2019.05.031.

249. Kaya Z, Caglayan S, Akkiprik M, Aral C, Ozisik G, Ozata M, et al. Impact of glucocorticoid receptor gene (NR3C1) polymorphisms in Turkish patients with metabolic syndrome. J Endocrinol Invest [Internet]. 2016 May [cited 2018 Oct 15];39(5):557-66. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/265962780/ doi: 10.1007/s40618-015-0409-1.

250. Keskin O, Farzan N, Birben E, Akel H, Karaaslan C, Maitland-van der Zee AH, et al. Genetic associations of the response to inhaled corticosteroids in asthma: a systematic review. Clin Transl Allergy [Internet]. 2019 Jan 9 [cited 2021 Jan 18];9:2. Available from: https://ctajournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13601-018-0239-2 doi: 10.1186/s13601-018-0239-2.

251. Khalid F, Holguin F. A review of obesity and asthma across the life span. J Asthma [Internet]. 2018 Dec [cited 2022 Aug 12];55(12):1286-1300. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29420086/ doi: 10.1080/02770903.2018.1424187.

252. Khan I, Ul-Haq Z, Shaheen A, Zaman M, Ahmad N, Abbasi R, et al. Association of arg16gly and gln27glu, b2-adrenergic receptor gene polymorphism with asthma. A systematic review and meta-analysis of case

control studies. J Pak Med Assoc [Internet]. 2018 Jan [cited 2020 Aug 02];68(1):90-7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29371726/

253. Kim JH, Wee JH, Choi HG, Park JY, Hwang YI, Jang SH, et al. Association Between Statin Medication and Asthma/Asthma Exacerbation in a National Health Screening Cohort. J Allergy Clin Immunol Pract [Internet]. 2021 Jul [cited 2022 Jul 12];9(7):2783-91. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33894391/ doi: 10.1016/j.jaip.2021.04.014.

254. Kim M, Cho SH, Jung JW, Choi BW, Kim SH, Park HK, et al; COREA investigators. Association between obesity and lung function changes by sex and age in adults with asthma. J Asthma [Internet]. 2022 Jan [cited 2022 Nov 04];59(1):59-69. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33125287/ doi: 10.1080/02770903.2020.1839904.

255. Kim ML, Sung KR, Kwon J, Shin JA. Statins Suppress TGF-β2-Mediated MMP-2 and MMP-9 Expression and Activation Through RhoA/ROCK Inhibition in Astrocytes of the Human Optic Nerve Head. Invest Ophthalmol Vis Sci [Internet]. 2020 May 11 [cited 2021 Oct 01];61(5):29. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32421147/ doi: 10.1167/iovs.61.5.29.

256. Kim S, Lee CH, Jin KN, Cho SH, Kang HR. Severe Asthma Phenotypes Classified by Site of Airway Involvement and Remodeling via Chest CT Scan. J Investig Allergol Clin Immunol [Internet]. 2018 [cited 2019 Nov 26];28(5):312-20. Available from: https://www.jiaci.org/summary/vol28-issue5-num1666 doi: 10.18176/jiaci.0265.

257. Kim SH, Kim DJ, Seo IA, Min YK, Lee MS, Kim KW, et al. Significance of beta2-adrenergic receptor gene polymorphism in obesity and type 2 diabetes mellitus in Korean subjects. Metabolism [Internet]. 2002 Jul [cited 2016 Sep 16];51(7):833-7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12077726/ doi: 10.1053/meta.2002.33347.

258. Kim SH. Roles of Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1 in Severe Asthma. Allergy Asthma Immunol Res [Internet]. 2023 Jul [cited 2023 Dec 19];15(4):416-8. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10359650/ doi: 10.4168/aair.2023.15.4.416.

259. Kim YY, Hur G, Lee SW, Lee SJ, Lee S, Kim SH, et al. AGK2 ameliorates mast cell-mediated allergic airway inflammation and fibrosis by inhibiting FcεRI/TGF-β signaling pathway. Pharmacol Res [Internet]. 2020 Sep [cited 2021 Dec 01];159:105027. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32565308/ doi: 10.1016/j.phrs.2020.105027.

260. Kmyta V, Bondarkova A, Prystupa L. Influence of ADRβ2 gene polymorphism on the level of bronchial obstruction and body mass index in patients with bronchial asthma. European Respiratory Journal [Internet]. 2016 Sep [cited 2017 Oct 11];48(60):PA1205. Available from: https://erj.ersjournals.com/content/48/suppl_60/PA1205 doi: 10.1183/13993003.congress-2016.PA1205.

261. Kmyta V, Bondarkova A, Prystupa L. Influence of ADRβ2 gene polymorphism on the level of bronchial obstruction and body mass index in patients with bronchial asthma. European Respiratory Journal [Internet]. 2016 Sep;48(60):PA1205.Available from: doi: 10.1183/13993003.congress-2016.PA1205.

262. Kou L, Kou P, Luo G, Wei S. Progress of Statin Therapy in the Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Oxid Med Cell Longev [Internet]. 2022 Mar 19 [cited 2024 Feb 23];2022:6197219. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8957418/ doi: 10.1155/2022/6197219. Retraction in: Oxid Med Cell Longev. 2024 Jan 9;2024:9830469.

263. Kovchun A, Kachkovska V, Prystupa L. The role of Gln27Glu polymorphism of the β2-adrenoreceptor gene in asthma development. Eur

Respir J [Internet]. 2023;62(suppl 67):PA4411. Available from: https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2023.PA4411.

264. Kozlik P, Zuk J, Bartyzel S, Zarychta J, Okon K, Zareba L, et al. The relationship of airway structural changes to blood and bronchoalveolar lavage biomarkers, and lung function abnormalities in asthma. Clin Exp Allergy [Internet]. 2020 Jan [cited 2021 Feb 03];50(1):15-28. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31532863/ doi: 10.1111/cea.13501.

265. Krings JG, Goss CW, Lew D, Samant M, McGregor MC, Boomer J, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program Investigators. Quantitative CT metrics are associated with longitudinal lung function decline and future asthma exacerbations: Results from SARP-3. J Allergy Clin Immunol [Internet]. 2021 Sep [cited 2022 Jan 13];148(3):752-62. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33577895/ doi: 10.1016/j.jaci.2021.01.029.

266. Kuningas M, Mooijaart SP, Slagboom PE, Westendorp RG, van Heemst D. Genetic variants in the glucocorticoid receptor gene (NR3C1) and cardiovascular disease risk. The Leiden 85-plus Study. Biogerontology [Internet]. 2006 Aug [cited 2016 Jan 25];7(4):231-8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16676134/ doi: 10.1007/s10522-006-9021-2.

267. Kunnas T, Lahtio R, Kortelainen ML, Kalela A, Nikkari ST. Gln27Glu variant of Beta2-adrenoceptor gene affects male type fat accumulation in women. Lipids Health Dis [Internet]. 2009 Oct 15 [cited 2016 May 25];8:43. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2768710/ doi: 10.1186/1476-511X-8-43.

268. Kurokawa A, Kondo M, Arimura K, Ashino S, Tagaya E. Less airway inflammation and goblet cell metaplasia in an IL-33-induced asthma model of leptin-deficient obese mice. Respir Res [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2022 May 12];22(1):166. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34074279/ doi: 10.1186/s12931-021-01763-3.

269. Kuruvilla ME, Lee FE, Lee GB. Understanding Asthma Phenotypes, Endotypes, and Mechanisms of Disease. Clin Rev Allergy Immunol [Internet]. 2019 Apr [cited 2021 Mar 12];56(2):219-33. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30206782/ doi: 10.1007/s12016-018-8712-1.

270. Kuwabara Y, Kobayashi T, D'Alessandro-Gabazza CN, Toda M, Yasuma T, Nishihama K, et al. Role of Matrix Metalloproteinase-2 in Eosinophil-Mediated Airway Remodeling. Front Immunol [Internet]. 2018 Sep 20 [cited 2019 Mar 20];9:2163. Available from: https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2018.02163/full doi: 10.3389/fimmu.2018.02163.

271. Langton D, Bennetts K, Noble P, Plummer V, Thien F. Bronchial thermoplasty reduces airway resistance. Respir Res [Internet]. 2020 Mar 30 [cited 2021 May 29];21:76. Available from: https://respiratory-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12931-020-1330-5 doi: 10.1186/s12931-020-1330-5.

272. Langton D, Wang W, Thien F, Plummer V. The acute effects of bronchial thermoplasty on FEV_1. Respir Med [Internet]. 2018 Apr [cited 2020 May 30];137:147-51. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29605199/ doi: 10.1016/j.rmed.2018.03.003.

273. Large V, Hellström L, Reynisdottir S, Lönnqvist F, Eriksson P, Lannfelt L, et al. Human beta-2 adrenoceptor gene polymorphisms are highly frequent in obesity and associate with altered adipocyte beta-2 adrenoceptor function. J Clin Invest [Internet]. 1997 Dec 15 [cited 2018 Mar 30];100(12):3005-13. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC508512/ doi: 10.1172/JCI119854.

274. Laronha H, Caldeira J. Structure and Function of Human Matrix Metalloproteinases. Cells [Internet]. 2020 Apr 26 [cited 2018 May

27];9(5):1076. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7290392/ doi: 10.3390/cells9051076.

275. Lautenbacher LA, Jariwala SP, Markowitz ME, Rastogi D. Vitamin D and pulmonary function in obese asthmatic children. Pediatr Pulmonol [Internet]. 2016 Dec [cited 2019 May 12];51(12):1276-83. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5421620/ doi: 10.1002/ppul.23485.

276. Lee HY, Lee EG, Hur J, Rhee CK, Kim YK, Lee SY, et al. Pravastatin alleviates allergic airway inflammation in obesity-related asthma mouse model. Exp Lung Res [Internet]. 2019 Nov-Dec [cited 2020 Oct 14];45(9-10):275-87. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31608695/ doi: 10.1080/01902148.2019.1675807.

277. Lee PH, Choi S, An M, Hwang D, Park S, Baek AR, et al. Angiomotin and angiostatin as asthma biomarkers: Implications for the regulation of airway remodeling and inflammation. Allergy [Internet]. 2023 Jun [cited 2023 Dec 13];78(6):1674-77. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36602260/ doi: 10.1111/all.15637.

278. Lee S, Kim CM, Kim HJ, Park HS. Interactive effects of main genotype, caloric intakes, and smoking status on risk of obesity. Asia Pac J Clin Nutr [Internet]. 2011 [cited 2016 Dec 05];20(4):563-71. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22094842/

279. Lee Y, Quoc QL, Park HS. Biomarkers for Severe Asthma: Lessons From Longitudinal Cohort Studies. Allergy Asthma Immunol Res [Internet]. 2021 May [cited 2022 Oct 15];13(3):375-89. Available from: https://e-aair.org/DOIx.php?id=10.4168/aair.2021.13.3.375 doi: 10.4168/aair.2021.13.3.375.

280. Lefaudeux D, De Meulder B, Loza MJ, Peffer N, Rowe A, Baribaud F, et al; U-BIOPRED Study Group. U-BIOPRED clinical adult asthma clusters linked to a subset of sputum omics. J Allergy Clin Immunol [Internet]. 2017

Jun [cited 2019 Sep 17];139(6):1797-1807. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27773852/ doi: 10.1016/j.jaci.2016.08.048.

281. Leite N, Lazarotto L, Milano GE, Titski AC, Consentino CL, de Mattos F, et al. Associação do gene ADRB2 com sobrepeso e asma em crianças e adolescentes e sua relação com a aptidão física [Beta 2-adrenergic receptor gene association with overweight and asthma in children and adolescents and its relationship with physical fitness]. Rev Paul Pediatr [Internet]. 2015 Dec [cited 2017 Nov 12];33(4):381-6. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4685556/ Portuguese. doi: 10.1016/j.rpped.2015.01.012.

282. Levin AM, Gui H, Hernandez-Pacheco N, Yang M, Xiao S, Yang JJ, et al. Integrative approach identifies corticosteroid response variant in diverse populations with asthma. J Allergy Clin Immunol [Internet]. 2019 May [cited 2020 May 24];143(5):1791-1802. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30367910/ doi: 10.1016/j.jaci.2018.09.034.

283. Leyva-Castillo JM, Yoon J, Geha RS. IL-22 promotes allergic airway inflammation in epicutaneously sensitized mice. J Allergy Clin Immunol [Internet]. 2019 Feb [cited 2020 Jun 22];143(2):619-30.e7. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6298864/ doi: 10.1016/j.jaci.2018.05.032. Erratum in: J Allergy Clin Immunol. 2019 Oct;144(4):1142. Erratum in: J Allergy Clin Immunol. 2022 Jul;150(1):233.

284. Li J, Ye L, She J, Song Y. Clinical Differences between Early- and Late-Onset Asthma: A Population-Based Cross-Sectional Study. Can Respir J [Internet]. 2021 Jan 12 [cited 2022 Jul 23];2021:8886520. Available from: https://www.hindawi.com/journals/crj/2021/8886520/ doi: 10.1155/2021/8886520.

285. Li SR, Tan ZX, Chen YH, Hu B, Zhang C, Wang H, et al. Vitamin D deficiency exacerbates bleomycin-induced pulmonary fibrosis partially through aggravating TGF-β/Smad2/3-mediated epithelial-mesenchymal transition. Respir Res [Internet]. 2019 Nov 27 [cited 2021 Oct 21];20(1):266.

Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31775746/ doi: 10.1186/s12931-019-1232-6.

286. Li X, Cao Y. Cost-effectiveness of Arg16Gly in *ADRB2* pharmacogenomic-guided treatment for pediatric asthma. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res [Internet]. 2023 Jul-Dec [cited 2024 Mar 22];23(8):891-9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37256257/ doi: 10.1080/14737167.2023.2220966.

287. Liang L, Hur J, Kang JY, Rhee CK, Kim YK, Lee SY. Effect of the anti-IL-17 antibody on allergic inflammation in an obesity-related asthma model. Korean J Intern Med [Internet]. 2018 Nov [cited 2024 Mar 22];33(6):1210-23. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6234391/ doi: 10.3904/kjim.2017.207.

288. Liang SQ, Chen XL, Deng JM, Wei X, Gong C, Chen ZR, et al. Beta-2 adrenergic receptor (*ADRB2*) gene polymorphisms and the risk of asthma: a meta-analysis of case-control studies. PLoS One [Internet]. 2014 Aug 11 [cited 2021 May 02];9(8):e104488. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4128804/ doi: 10.1371/journal.pone.0104488.

289. Lim RB. Medilib [Internet]. Bariatric procedures for the management of severe obesity: Descriptions; [updated 2023 Apr 13; cited 2023 Jul 12]. Available from: https://medilib.ir/uptodate/show/88536

290. Lima JJ, Feng H, Duckworth L, Wang J, Sylvester JE, Kissoon N, et al. Association analyses of adrenergic receptor polymorphisms with obesity and metabolic alterations. Metabolism [Internet]. 2007 Jun [cited 2017 Mar 12];56(6):757-65. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17512307/ doi: 10.1016/j.metabol.2007.01.007.

291. Limsuwan T, Thakkinstian A, Verasertniyom O, Vanichapuntu M, Attia J, Janwityanujit S, et al. Possible protective effects of the Glu27 allele of beta2-adrenergic receptor polymorphism in Thai asthmatic patients. Asian Pac J Allergy Immunol [Internet]. 2010 Jun-Sep [cited 2018 Sep 14];28(2-3):107-14. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21038778/

292. Lin Y, Yao J, Wu M, Ying X, Ding M, Wei Y, et al. Tetrandrine Ameliorates Airway Remodeling of Chronic Asthma by Interfering TGF-β1/Nrf-2/HO-1 Signaling Pathway-Mediated Oxidative Stress. Can Respir J [Internet]. 2019 Nov 3 [cited 2020 Aug 15];2019:7930396. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6875008/ doi: 10.1155/2019/7930396. Erratum in: Can Respir J. 2020 Feb 21;2020:6958283.

293. Lipworth BJ, Basu K, Donald HP, Tavendale R, Macgregor DF, Ogston SA, et al. Tailored second-line therapy in asthmatic children with the Arg(16) genotype. Clin Sci (Lond) [Internet]. 2013 Apr [cited 2016 Aug 12];124(8):521-8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23126384/ doi: 10.1042/CS20120528.

294. Lister NB, Baur LA, Felix JF, Hill AJ, Marcus C, Reinehr T, et al. Child and adolescent obesity. Nat Rev Dis Primers [Internet]. 2023 May 18[cited 2023 Dec 14];9:24. Available from: https://www.nature.com/articles/s41572-023-00435-4 doi: 10.1038/s41572-023-00435-4.

295. Litonjua AA, Gong L, Duan QL, Shin J, Moore MJ, Weiss ST, et al. Very important pharmacogene summary ADRB2. Pharmacogenet Genomics [Internet]. 2010 Jan [cited 2017 Oct 18];20(1):64-9. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3098753/ doi: 10.1097/FPC.0b013e328333dae6.

296. Litonjua AA, Weiss ST. Vitamin D status through the first 10 years of life: A vital piece of the puzzle in asthma inception. J Allergy Clin Immunol [Internet]. 2017 Feb [cited 2020 Dec 08];139(2):459-61. Available from:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6126376/ doi: 10.1016/j.jaci.2016.11.019.

297. Liu B, Zhang TN, Knight JK, Goodwin JE. The Glucocorticoid Receptor in Cardiovascular Health and Disease. Cells [Internet]. 2019 Oct 9 [cited 2020 Nov 17];8(10):1227. Available from: https://www.mdpi.com/2073-4409/8/10/1227 doi: 10.3390/cells8101227.

298. Liu G, Philp AM, Corte T, Travis MA, Schilter H, Hansbro NG, et al. Therapeutic targets in lung tissue remodelling and fibrosis. Pharmacol Ther [Internet]. 2021 Sep [cited 2022 May 12];225:107839. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33774068/ doi: 10.1016/j.pharmthera.2021.107839.

299. Liu QH, Kan X, Wang YB, Liu KX, Zeng D. Differences in the Clinical Characteristics of Early- and Late-Onset Asthma in Elderly Patients. Biomed Res Int [Internet]. 2020 Jan 27 [cited 2021 Mar 12];2020:2940296. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7014554/ doi: 10.1155/2020/2940296.

300. Liu Z, Li J, Wang K, Tan Q, Tan W, Guo G. Association Between TGF-β1 Polymorphisms and Asthma Susceptibility Among the Chinese: A Meta-Analysis. Genet Test Mol Biomarkers [Internet]. 2018 Jul [cited 2019 Apr 13];22(7):433-42. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29958018/ doi: 10.1089/gtmb.2017.0238.

301. Liu ZQ, Mo W, Huang Q, Zhou HH. Genetic polymorphisms of human beta-adrenergic receptor genes and their association with obesity. Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban [Internet]. 2007 Jun [cited 2018 Feb 15];32(3):359-67. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17611309/

302. Lotfy AM, Khalil F, Zidan H, Hadad M, Elsayed MA, Al-Sayyad MM, et al. Assessment of severity of bronchial asthma by studying new markers: transforming growth factor-β1 and chitinase-3-like-1. Egypt J Intern Med [Internet]. 2017 Mar 17 [cited 2018 Oct 17];28:155-61. Available from:

https://ejim.springeropen.com/articles/10.4103/1110-7782.203295 doi: 10.4103/1110-7782.203295.

303. Lu Y, Chang R, Yao J, Xu X, Teng Y, Cheng N. Effectiveness of long-term using statins in COPD - a network meta-analysis. Respir Res [Internet]. 2019 Jan 23 [cited 2020 Apr 18];20(1):17. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30674312/ doi: 10.1186/s12931-019-0984-3.

304. Lugogo N, Francisco D, Addison KJ, Manne A, Pederson W, Ingram JL, et al. Obese asthmatic patients have decreased surfactant protein A levels: Mechanisms and implications. J Allergy Clin Immunol [Internet]. 2018 Mar [cited 2020 May 29];141(3):918-26.e3. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5732097/ doi: 10.1016/j.jaci.2017.05.028.

305. Luthe SK, Hirayama A, Goto T, Faridi MK, Camargo CA Jr, Hasegawa K. Association between obesity and acute severity among patients hospitalized for asthma exacerbation. J Allergy Clin Immunol Pract [Internet]. 2018 Nov-Dec [cited 2021 Nov 19];6(6):1936-41.e4. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7723818/ doi: 10.1016/j.jaip.2018.02.001.

306. Ma L, Tan X, Li J, Long Y, Xiao Z, De J, et al. A Novel Glucocorticoid Receptor Mutation in Primary Generalized Glucocorticoid Resistance Disease. Endocr Pract [Internet]. 2020 Jun 2 [cited 2022 Sep 21];26(6):651-9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32045292/ doi: 10.4158/EP-2019-0475.

307. Maffeis L, Agostoni CV, Marafon DP, Terranova L, Giavoli C, Milani GP, et al. Cytokines Profile and Lung Function in Children with Obesity and Asthma: A Case Control Study. Children [Internet]. 2022 Sep 24 [cited 2023 Oct 11];9(10):1462. Available from: https://www.mdpi.com/2227-9067/9/10/1462 doi: 10.3390/children9101462.

308. Majer-Łobodzińska A, Adamiec-Mroczek J. Glucocorticoid receptor polymorphism in obesity and glucose homeostasisю. Adv Clin Exp Med [Internet]. 2017 Jan-Feb [cited 2019 Nov 12];26(1):143–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28397446/ doi: 10.17219/acem/41231.

309. Maneechotesuwan K, Kasetsinsombat K, Wamanuttajinda V, Wongkajornsilp A, Barnes PJ. Statins enhance the effects of corticosteroids on the balance between regulatory T cells and Th17 cells. Clin Exp Allergy [Internet]. 2013 Feb [cited 2020 Nov 19];43:212-22. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23331562/#:~:text=Statins%20enhance%20the%20effects%20of,T%20cells%20and%20Th17%20cells doi: 10.1111/cea.12067.

310. Maneechotesuwan K, Kasetsinsombat K, Wongkajornsilp A, Barnes PJ. Role of autophagy in regulating interleukin-10 and the responses to corticosteroids and statins in asthma. Clin Exp Allergy [Internet]. 2021 Dec [cited 2022 Feb 19]; 51(12):1553-65. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33423318/ doi: 10.1111/cea.13825.

311. Manenschijn L, Van Den Akker EL, Lamberts SW, Van Rossum EF. Clinical Features Associated with Glucocorticoid Receptor Polymorphisms. Ann New York Acad Sci [Internet]. 2009 Oct [cited 2021 Dec 12];1179(1):179-98. Available from: https://nyaspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1749-6632.2009.05013.x doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.05013.x.

312. Maquoi E, Munaut C, Colige A, Collen D, Lijnen HR. Modulation of Adipose Tissue Expression of Murine Matrix Metalloproteinases and Their Tissue Inhibitors With Obesity. Diabetes [Internet]. 2002 [cited 2016 Nov 25];51(4):1093-101. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11916931/ doi: 10.2337/diabetes.51.4.1093.

313. Martin AC, Zhang G, Rueter K, Khoo SK, Bizzintino J, Hayden CM, et al. Beta2-adrenoceptor polymorphisms predict response to beta2-agonists

in children with acute asthma. J Asthma [Internet]. 2008 Jun [cited 2016 Oct 25];45(5):383-8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18569231/ doi: 10.1080/02770900801971792.

314. Martineau AR, Cates CJ, Urashima M, Jensen M, Griffiths AP, Nurmatov U, et al. Vitamin D for the management of asthma. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2016 Sep 5 [cited 2017 Oct 12];9(9). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27595415/ doi: 10.1002/14651858.CD011511.pub2.

315. Masuo K, Katsuya T, Fu Y, Rakugi H, Ogihara T, Tuck ML. β2- and β3-adrenergic receptor polymorphisms are related to the onset of weight gain and blood pressure elevation over 5 years. Circulation [Internet]. 2005 Jun 28 [cited 2017 Oct 12];111(25):3429–34. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15956122/ doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.519652.

316. Matera MG, Rogliani P, Novelli G, Cazzola M. The impact of genomic variants on patient response to inhaled bronchodilators: a comprehensive update. Expert Opin Drug Metab Toxicol [Internet]. 2023 Jan-Jun [cited 2023 Nov 25];19(5):285-95. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37269324/ doi: 10.1080/17425255.2023.2221848.

317. Matheson MC, Ellis JA, Raven J, Johns DP, Walters EH, Abramson MJ. β2-adrenergic receptor polymorphisms are associated with asthma and COPD in adults. J Human Genetics [Internet]. 2006 [cited 2019 Sep 15];51:943. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16946993/ doi: 10.1007/s10038-006-0043-z.

318. Matysiak J, Packi K, Klimczak S, Bukowska P, Matuszewska E, Klupczyńska-Gabryszak A, et al. Cytokine profile in childhood asthma. J Med Science [Internet]. 2022 Sep [cited 2022 Dec 15];91(3). Available

from: https://jms.ump.edu.pl/index.php/JMS/article/view/725 doi:10.20883/medical.e725.

319. Maule M, Olivieri B, Guarnieri G, De Franceschi L, Martinelli N, Vaia R, et al. Hidden Comorbidities in Asthma: A Perspective for a Personalized Approach. J Clin Med [Internet]. 2023 Mar 23 [cited 2023 May 23];12(6):2294. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36983294/ doi:10.3390/jcm12062294.

320. McBrien CN, Menzies-Gow A. The Biology of Eosinophils and Their Role in Asthma. Front Med [Internet]. 2017 Jun 30 [cited 2020 Nov 13];4:93. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28713812/ doi: 10.3389/fmed.2017.00093.

321. McKnight CG, Potter C, Finkelman FD. IL-4Rα expression by airway epithelium and smooth muscle accounts for nearly all airway hyperresponsiveness in murine allergic airway disease. Mucosal Immunol [Internet]. 2020 Mar [cited 2021 Nov 23];13:283–92. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31745261/ doi: 10.1038/s41385-019-0232-7.

322. Mehrabi S, Toghraee E. Association between serum 25-hydroxy vitamin D levels and severity of asthma. Clin Nutr ESPEN [Internet]. 2022 Jun 22 [cited 2023 Sep 18];49:197-200. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35623813/ doi: 10.1016/j.clnesp.2022.04.025.

323. Mehrabi S, Torkan J, Hosseinzadeh M. Effect of atorvastatin on serum periostin and blood eosinophils in asthma - a placebo-controlled randomized clinical trial. J Int Med Res [Internet]. 2021 Dec [cited 2022 Feb 21];49(12). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34904467/ doi: 10.1177/03000605211063721.

324. Meng Y, Wang Y, Li Y, Chon S, Hao D. Overview of Therapeutic Effects of Statins on Inflammatory Diseases Through Regulating Adhesive Molecules. Curr Stem Cell Res Ther [Internet]. 2020 [cited 2021 Oct

24];15(7):614-22. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32096751/ doi: 10.2174/1574888X15666200225092749.

325. Menzies D, Nair A, Meldrum KT, Fleming D, Barnes M, Lipworth BJ. Simvastatin does not exhibit therapeutic anti-inflammatory effects in asthma. J Allergy Clin Immunol [Internet]. 2007 Dec 4 [cited 2020 Nov 24];119(2):328–35. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17141851/ doi: 10.1016/j.jaci.2006.10.014.

326. Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, Chupp G, Israel E, Wechsler ME, et al. Tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. N Engl J Med [Internet]. 2021 May 12 [cited 2022 May 25];384(19):1800–809. Available from: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2034975 doi: 10.1056/NEJMoa2034975.

327. Miethe S, Katsonova K, Karaulov A, Renz H. Obesity and asthma. J Allergy Clin Immunol [Internet]. 2020 Oct [cited 2021 Nov 25];146(4):68–693. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33032723/ doi:10.1016/j.jaci.2020.08.011.

328. Migita O, Noguchi E, Jian Z, Shibasaki M, Migita T, Ichikawa K, et al. ADRB2 polymorphisms and asthma susceptibility: transmission disequilibrium test and meta-analysis. Int Arch Allergy Immunol [Internet]. 2004 Jan [cited 2021 Jan 25];134(2):150–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15153795/ doi: 10.1159/000078648.

329. Migliaccio S, Di Nisio A, Mele C, Scappaticcio L, Savastano S, Colao A. Obesity and hypovitaminosis D: causality or casualty? Int J Obes Suppl [Internet]. 2019 Apr [cited 2021 Jan 25];9(1):20–31. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31391922/ doi: 10.1038/s41367-019-0010-8.

330. Miksztowicz V, Morales C, Zago V, Friedman S, Schreier L, Berg G. Effect of insulin-resistance on circulating and adipose tissue MMP-2 and

MMP-9 activity in rats fed a sucrose-rich diet. Nutr Metab Cardiovasc Dis [Internet]. 2014 Mar [cited 2017 Nov 19];24(3):294–300. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24418386/ doi: 10.1016/j.numecd.2013.08.007.

331. Miranda C, Busacker A, Balzar S, Trudeau J, Wenzel SE. Distinguishing severe asthma phenotypes: role of age at onset and eosinophilic inflammation. J Allergy Clin Immunol [Internet]. 2004 Jan [cited 2016 Jan 19];113(1):101-8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14713914/ doi: 10.1016/j.jaci.2003.10.041.

332. Mitra SR, Tan PY, Amini F. Association of ADRB2 rs1042713 with Obesity and Obesity-Related Phenotypes and Its Interaction with Dietary Fat in Modulating Glycaemic Indices in Malaysian Adults. J Nutr Metab [Internet]. 2019 Mar 17 [cited 2020 Nov 29];2019. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31007954/ doi: 10.1155/2019/8718795.

333. Mo Y, Bae B, Kim J, Kim RL, Son K, Kang MJ, et al. Therapeutic effect of atorvastatin on interleukin-13-induced lung pathology. Allergy Asthma Amp Respir Dis [Internet]. 2021 [cited 2023 Apr 18];9(2):76-83. Available from: https://aard.or.kr/DOIx.php?id=10.4168/aard.2021.9.2.76 doi: 10.4168/aard.2021.9.2.76.

334. Mo Y, Bae B, Kim Y, Kang H, Lee HS, Cho SH, et al. Antiasthmatic effect of atorvastatin via modulation of macrophage activation. Allergy Asthma Amp Respir Dis [Internet]. 2021 [cited 2022 Mar 10];9(1):27-35. Available from: https://aard.or.kr/DOIx.php?id=10.4168/aard.2021.9.1.27 doi: 10.4168/aard.2021.9.1.27.

335. Mohamed GM, Nazmy Farres M, Mahmoud H. Interplay between matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 in acute asthma exacerbation and airway remodeling. Egyptian J Chest Diseases and Tuberculosis [Internet]. 2012 [cited 2019 Oct 19];61(3):35-9. Available from: https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/emr-160093 doi: 10.1016/j.ejcdt.2012.10.020.

336. Mohamed HO, Aliaë ARM, Ebtssam FM, El-Moneum OM, Hanan OM, Tammam MM. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) as non-invasive biomarkers of remodelling in asthma. J Pulm Respir Med [Internet]. 2015 Sep 15 [cited 2019 Jan 30];5(3):266. Available from: https://www.researchgate.net/publication/280132143_Matrix_Metalloproteinase-9_MMP-9_and_Tissue_Inhibitor_of_Metalloproteinase-1_TIMP-1_as_Non-Invasive_Biomarkers_of_Remodelling_in_Asthma doi: 10.4172/2161-105X.1000266.

337. Mohamed NF, Hala M, Ghada M. Interplay between matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 in acute asthma exacerbation and airway remodeling. Egypt J Chest Dis Tuberc [Internet]. 2012 [cited 2019 Nov 20];61(3):35–9. Available from: https://www.researchgate.net/publication/257234668_Interplay_between_matrix_metalloproteinase-9_and_tissue_inhibitor_of_matrix_metalloproteinase-1_in_acute_asthma_exacerbation_and_airway_remodeling doi: 10.1016/j.ejcdt.2012.10.020.

338. Mohamed-Hussein AA, Abdel-Aziz S, Ahmed A. Imbalance between MMP-9 and its inhibitor is associated with increased airway wall thickness in uncontrolled asthmatics. Egypt J Bronchol [Internet]. 2012 Jan [cited 2021 May 18];6(1):31–35. Available from: https://www.researchgate.net/publication/258997759_Imbalance_between_serum_matrix_metalloproteinase9_and_its_inhibitor_is_associated_with_increased_airway_wall_thickness_in_uncontrolled_asthmatics

339. Mohamed-Hussein AAR, Sayed SS, Eldien HMS, Assar AM, Yehia FE. Beta 2 Adrenergic Receptor Genetic Polymorphisms in Bronchial Asthma: Relationship to Disease Risk, Severity, and Treatment Response. Lung [Internet]. 2018 Dec [cited 2020 Apr 25];196(6):673-680. Available

from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30178312/ doi:10.1007/s00408-018-0153-3.

340. Mohammadzadeh I, Darvish S, Qujeq D, Hajiahmadi M, Vaghari-Tabari M. Association of serum 25-OH vitamin D3 with serum IgE and the Pediatric Asthma Severity Score in patients with pediatric asthma. Allergy Asthma Proc [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2021 Apr 15];41(2):126–33. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32122449/ doi: 10.2500/aap.2020.41.190025.

341. Mohan A, Grace J, Wang BR, Lugogo N. The effects of obesity in asthma. Curr Allergy Asthma Rep [Internet]. 2019 Sep 10 [cited 2021 Apr 12];19(49). Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s11882-019-0877-z doi: 10.1007/s11882-019-0877-z.

342. Moini A, Azimi G, Farivar A. Evaluation of atorvastatin for the treatment of patients with asthma: a double-blind randomized clinical trial. Allergy Asthma Immunol Res [Internet]. 2012 Sep [cited 2022 Mar 12];4(5):290-4. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22950035/ doi: 10.4168/aair.2012.4.5.290.

343. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, Teague WG, Li H, Li X, et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the severe asthma research program. Am J Respir Crit Care Med [Internet]. 2010 [cited 2017 May 18];181(4):315–23. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19892860/ doi:10.1164/rccm.200906-0896OC.

344. Mostaco-Guidolin LB, Osei ET, Ullah J, Hajimohammadi S, Fouadi M, Li X, et al. Defective fibrillar collagen organization by fibroblasts contributes to airway remodeling in asthma. Am J Respir Crit Care Med [Internet]. 2019 Aug 15 [cited 2021 May 23];200(4):431–43. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30950644/ doi: 10.1164/rccm.201810-1855OC.

345. Muchão FP, Souza AV, Souza JME, Silva Filho LV. Association between beta-2 adrenergic receptor variants and clinical outcomes in children and adolescents with acute asthma. Einstein (Sao Paulo) [Internet]. 2022 Mar 25 [cited 2022 Nov 15];20. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35352766/ doi: 10.31744/einstein_journal/2022AO6412.

346. Müller LM, Kienitz T, Deutschbein T, Riester A, Hahner S, Burger-Stritt S, et al. Glucocorticoid Receptor Polymorphisms Influence Muscle Strength in Cushing's Syndrome. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2021 Jun 15];105(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31613324/ doi:10.1210/clinem/dgz052.

347. Murphy KR, Chipps BE. Tiotropium in children and adolescents with asthma. Ann Allergy Asthma Immunol [Internet]. 2020 Mar [cited 2022 May 25];124(3):267-76. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31805357/#:~:text=Conclusion%3A%20Once%2Ddaily%20tiotropium%20as,patients%206%20years%20or%20older. doi: 10.1016/j.anai.2019.11.030.

348. Nageeb ES, Abumossalam AM, Arram EO, Aboshehata ME. Evaluation of the effect of statin therapy on airway inflammation and clinical outcome of moderate and severe bronchial asthma. Egypt J Chest Dis Tuberc [Internet]. 2019 Nov [cited 2021 Mar 17];68(3):328-37. Available from: https://www.researchgate.net/publication/336989872_Evaluation_of_the_effect_of_statin_therapy_on_airway_inflammation_and_clinical_outcome_of_moderate_and_severe_bronchial_asthma doi: 10.1016/j.anai.2019.11.030.

349. Naing C, Ni H. Statins for asthma. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2020 Jul 15 [cited 2021 Apr 25];7(7). Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7388183/ doi: 10.1002/14651858.CD013268.pub2.

350. Narita K, Kudo TA, Hong G, Tominami K, Izumi S, Hayashi Y, et al. Effect of Beta 2-Adrenergic Receptor Gly16Arg Polymorphism on Taste

Preferences in Healthy Young Japanese Adults. Nutrients [Internet]. 2022 Mar 29 [cited 2022 Dec 25];14(7):1430. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35406043/ doi: 10.3390/nu14071430.

351. Nayak AP, Shah SD, Michael JV, Deshpande DA. Bitter taste receptors for asthma therapeutics. Front Physiol [Internet]. 2019 Jul 16 [cited 2021 Dec 12];10:884. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31379597/ doi: 10.3389/fphys.2019.00884.

352. Nazula RS, Pramudji H, Ahmad HS. Heterozygote polymorphisms of ARG16GLY and GLN27GLU ADRB2 gene is risk protective for obesity in Javanese population of Indonesia. African J Biotechnology [Internet]. 2018 Sep [cited 2019 May 19];17(37):1172-79. Available from: https://academicjournals.org/journal/AJB/article-full-text/F7FCB9958595 doi: 10.5897/AJB2018.16514.

353. Neveen H, Mohamed-Hussein AAR, Mohammed EF, Mohamed OAE, Mohamed HO, Mahmoud MT. Serum transforming growth factor-β1 (TGF-β1) in asthmatics: association between disease control, severity and duration. Biochem Anal Biochem [Internet]. 2015 [cited 2022 Oct 15];4:200. Available from: https://www.walshmedicalmedia.com/open-access/serum-transforming-growth-factor-ndash-embetaem1-tgfem-betaem1-in-asthmatics-association-between-disease-control-severit-34802.html doi: 10.4172/2161-1009.1000200.

354. Nielsen AO, Jensen CS, Arredouani MS, Dahl R, Dahl M. Variants of the ADRB2 Gene in COPD: Systematic Review and Meta-Analyses of Disease Risk and Treatment Response. COPD [Internet]. 2017 Aug [cited 2020 May 12];14(4):451-60. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28506092/doi: 10.1080/15412555.2017.1320370.

355. Noncommunicable diseases: Risk factors. In: World Health Organization [Internet]. 2021 [cited 2022 Dec 18]. Available from:

https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/noncommunicable-diseases-risk-factors.

356. Nyenhuis SM, Dixon AE, Ma J. Impact of lifestyle interventions targeting healthy diet, physical activity, and weight loss on asthma in adults: what is the evidence? J Allergy Clin Immunol Pract [Internet]. 2018 [cited 2021 Jul 12];6(3):751–763. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29221919/ doi: 10.1016/j.jaip.2017.10.026.

357. Obase Y, Rytilä P, Metso T, PelkonenA S, Tervahartiala T, Turpeinen M, et al. Effects of inhaled corticosteroids on metalloproteinase-8 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in the airways of asthmatic children. Int. Arch. Allergy Immunol [Internet]. 2010 [cited 2021 Jul 12];151(3):247–54. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19786805/ doi: 10.1159/000242362.

358. O'Dwyer DN, Moore BB. The role of periostin in lung fibrosis and airway remodeling. Cell Mol Life Sci [Internet]. 2017 Dec [cited 2021 Jul 12];74:4305–14. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28918442/ doi: 10.1007/s00018-017-2649-z.

359. Ojiaku CA, Cao G, Zhu W, Yoo EJ, Shumyatcher M, Himes BE, et al. TGF-β1 evokes human airway smooth muscle cell shortening and hyperresponsiveness via Smad3. Am J Respir Cell Mol Biol [Internet]. 2018 [cited 2020 Oct 12];58(5):575–84. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28984468/ doi: 10.1165/rcmb.2017-0247OC.

360. Ojiaku CA, Chung E, Parikh V, Williams JK, Schwab A, Fuentes AL, et al. Transforming growth factor-β1 decreases β2-agonist-induced relaxation in human airway smooth muscle. Am J Respir Cell Mol Biol [Internet]. 2019 Aug [cited 2021 Jul 12]; 61(2):209–18. Available from:

https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30742476/ doi: 10.1165/rcmb.2018-0301OC.

361. Ojiaku CA, Yoo EJ, Panettieri RA Jr. Transforming growth factor β1 function in airway remodeling and hyperresponsiveness. The missing link? Am J Respir Cell Mol Biol [Internet]. 2017 Apr [cited 2021 Jul 12];56(4):432–42. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27854509/ doi: 10.1165/rcmb.2016-0307TR.

362. Olgun Yıldızelı S, Kocakaya D, Balcan B, Ikıncı A, Ahıskalı R, Ceyhan B. Influence of rosuvastatin treatment on airway inflammatory markers and health related quality of life domains in asthmatic patients. Marmara Med J. [Internet]. 2017 [cited 2020 Apr 05];30(2):73-81. Available from: https://dergipark.org.tr/en/pub/marumj/issue/31489/344816 doi: 10.5472/marumj.344816.

363. Orfanos S, Jude J, Deeney BT, Cao G, Rastogi D, van Zee M, et al. Obesity increases airway smooth muscle responses to contractile agonists. Am J Physiol-Lung Cell Mol [Internet]. Physiol. 2018 Nov 1 [cited 2020 Jun 23];315(5):L673–L681. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30160518/ doi: 10.1152/ajplung.00459.2017.

364. Ortega VE, Meyers DA, Bleecker ER. Asthma pharmacogenetics and the development of genetic profiles for personalized medicine. Pharmgenomics Pers Med [Internet]. 2015 Jan 16 [cited 2022 May 23];8:9–22. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25691813/ doi: 10.2147/PGPM.S52846.

365. O'Sullivan BP, James L, Majure JM, Bickel S, Phan LT, Gonzalez SM, et al. Obesity-related asthma in children: A role for vitamin D. Pediatr Pulmonol [Internet]. 2021 Feb [cited 2022 Nov 23];56(2):354-361. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32930511/ doi: 10.1002/ppul.25053.

366. Ottobelli CE, Muller OVC, de Carvalho D, Pertile RA. Influence of obesity and overweight on transforming growth factor beta 1 levels and other oxidative and cardiometabolic parameters. Clin Biomed Res [Internet]. 2018 [cited 2022 Nov 12];38(3). Available from: https://seer.ufrgs.br/index.php/hcpa/article/view/79449 doi: 10.4322/2357-9730.79449.

367. Özbey Ü, Balaban S, Sözener ZÇ, Uçar A, Mungan D, Mısırlıgil Z. The effects of diet-induced weight loss on asthma control and quality of life in obese adults with asthma: a randomized controlled trial. J Asthma [Internet]. 2020 Jun [cited 2021 Nov 17];57(6):618–26. Available from: https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/02770903.2019.1590594 doi: 10.1080/02770903.2019.1590594.

368. Ozen, G, Boumiza S, Deschildre C, Topal G, Longrois D, Jakobsson PJ, et al. Inflammation increases MMP levels via PGE2 in human vascular wall and plasma of obese women. Int J Obes (Lond) [Internet]. 2019 Sep [cited 2021 Nov 17];43(9):1724–34. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30349011/ doi: 10.1038/s41366-018-0235-6.

369. Ozyilmaz E, Canbakan S, Capan N, Erturk A, Gulhan M. Correlation of plasma transforming growth factor beta 1 with asthma control test. Allergy Asthma Proc [Internet]. 2009 Jan-Feb [cited 2022 Jan 17];30(1):35-40. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19331718/ doi: 10.2500/aap.2009.30.3192.

370. Pan C, Chen Y, Dong Z, Liu H. Association of the Glucocorticoid Receptor Gene Polymorphisms with TGF-β1 mRNA Expression in Childhood Asthma. Iran J Pediatr [Internet]. 2022 May 1 [cited 2022 Dec 11];32(2). Available from: https://brieflands.com/articles/ijp-114153 doi: 10.5812/ijp-114153.

371. Pan S, Shah SD, Panettieri Jr RA, Deshpande DA. Bnip3 regulates airway smooth muscle cell focal adhesion and proliferation. Am J Physiol

Lung Cell Mol Physiol [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2022 Dec 11]; 317(6):L758–L67. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31509440/ doi: 10.1152/ajplung.00224.20.

372. Pan Y., Liu L, Li S, Wang K, Ke R, Shi W, et al. Activation of AMPK inhibits TGF-β1-induced airway smooth muscle cells proliferation and its potential mechanisms. Sci Rep [Internet]. 2018 Feb [cited 2019 Oct 19];8(1):3624. Available from: https://www.nature.com/articles/s41598-018-21812-0 doi: 10.1038/s41598-018-21812-0.

373. Panek M, Jonakowski M, Zioło J, Wieteska Ł, Małachowska B, Pietras T, et al. A novel approach to understanding the role of polymorphic forms of the NR3C1 and TGF-β1 genes in the modulation of the expression of IL-5 and IL-15 mRNA in asthmatic inflammation. Mol Med Rep [Internet]. 2016 Jun [cited 2020 Dec 23];13(6):4879-87. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27081784/ doi: 10.3892/mmr.2016.5104.

374. Panek M, Pietras T, Fabijan A, Miłanowski M, Wieteska L, Górski P, et al. Effect of glucocorticoid receptor gene polymorphisms on asthma phenotypes. Exp Ther Med [Internet]. 2013 Feb [cited 2022 Dec 11];5(2):572-80. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3570225/ doi: 10.3892/etm.2012.809.

375. Panek M, Pietras T, Fabijan A, Zioło J, Wieteska Ł, Małachowska B, et al. The NR3C1 Glucocorticoid Receptor Gene Polymorphisms May Modulate the TGF-beta mRNA Expression in Asthma Patients. Inflammation [Internet]. 2015 Aug [cited 2021 May 23];38(4):1479-92. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25649164/ doi: 10.1007/s10753-015-0123-3.

376. Park HS, Kim Y, Lee C. Single nucleotide variants in the beta2-adrenergic and beta3-adrenergic receptor genes explained 18.3% of adolescent obesity variation. J Hum Genet [Internet]. 2005 [cited 2020 May 13];50(7):365–69. Available from:

https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15959859/ doi: 10.1007/s10038-005-0260-x.

377. Park JE, Pichiah PBT, Cha YS. Vitamin D and metabolic diseases: growing roles of vitamin D. J Obes Metab Syndr [Internet]. 2018 [cited 2021 May 23];27(4):223–32. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31089567/ doi: 10.7570/jomes.2018.27.4.223.

378. Park JW. Asthma Phenotype with Metabolic Dysfunction. Yonsei Med J [Internet]. 2022 Jan [cited 2022 Dec 15];63(1):1-7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34913278/ doi: 10.3349/ymj.2022.63.1.1.

379. Park SY, Kang SY, Song WJ, Kim JH. Evolving Concept of Severe Asthma: Transition From Diagnosis to Treatable Traits. Allergy Asthma Immunol Res [Internet]. 2022 Sep [cited 2022 Nov 11];14(5):447-464. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36174989/ doi: 10.4168/aair.2022.14.5.447.

380. Park YH, Oh EY, Han H, Yang M, Park HJ, Park KH, et al. Insulin resistance mediates high-fat diet-induced pulmonary fibrosis and airway hyperresponsiveness through the TGF-β1 pathway. Exp Mol Med [Internet]. 2019 May 25 [cited 2021 Oct 17];51(5):1–12. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31133649/ doi: 10.1038/s12276-019-0258-7.

381. Patel DF, Peiro T, Shoemark A, Akthar S, Walker SA, Grabiec AM, et al. An extracellular matrix fragment drives epithelial remodeling and airway hyperresponsiveness. Sci Transl Med [Internet]. 2018 Aug 18 [cited 2020 Dec 17]; 10(455). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30135247/ doi: 10.1126/scitranslmed.aaq0693.

382. Pavord ID, Beasley R, Agusti A, Anderson GP, Bel E, Brusselle G, et al. After asthma: redefining airways diseases. Lancet [Internet]. 2018 Jan 27 [cited 2019 Nov 17];391(10118):350–400. Available from:

https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28911920/ doi: 10.1016/S0140-6736(17)30879-6.

383. Pavord ID, Buhl R, Kraft M, Prazma CM, Price RG, Howarth PH, et al. Evaluation of sputum eosinophil count as a predictor of treatment response to mepolizumab. ERJ Open Res [Internet]. 2022 May 3 [cited 2022 Nov 19]; 8(2):00560–2021. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35509441/ doi: 10.1183/23120541.00560-2021.

384. Paw M, Wnuk D, Jakieła B, Bochenek G, Sładek K, Madeja Z, et al. Responsiveness of human bronchial fibroblasts and epithelial cells from asthmatic and non-asthmatic donors to the transforming growth factor-β1 in epithelial-mesenchymal trophic unit model. BMC Mol Cell Biol [Internet]. 2021 Mar 12 [cited 2022 Jun 29];22(1):19. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33711932/ doi: 10.1186/s12860-021-00356-8.

385. Paw M, Wnuk D, Madeja Z, Michalik M. PPARδ Agonist GW501516 Suppresses the TGF-β-Induced Profibrotic Response of Human Bronchial Fibroblasts from Asthmatic Patients. Int J Mol Sci [Internet]. 2023 Apr 23 [cited 2023 Nov 19];24(9):7721. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37175437/ doi: 10.3390/ijms24097721.

386. Peerboom S, Graff S, Seidel L, Paulus V, Henket M, Sanchez C, et al. Predictors of a good response to inhaled corticosteroids in obesity-associated asthma. Biochem Pharmacol [Internet]. 2020 Sep [cited 2022 Sep 19];179. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32335139/ doi: 10.1016/j.bcp.2020.113994.

387. Pereira TV, Mingroni-Netto RC, Yamada Y. ADRB2 and LEPR gene polymorphisms: synergistic effects on the risk of obesity in Japanese. Obesity [Internet]. 2011 Jul [cited 200 Oct 29];19(7):1523–27. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21233812/ doi: 10.1038/oby.2010.322.

388. Pereira-Santos M, Costa PR, Assis AM, Santos CA, Santos DB. Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis. Obes Rev [Internet]. 2015 Apr [cited 2018 Sep 19];16(4):341-9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25688659/ doi: 10.1111/obr.12239.

389. Perez-Garcia J, Espuela-Ortiz A, Lorenzo-Diaz F, Pino-Yanes M. Pharmacogenetics of Pediatric Asthma: Current Perspectives. Pharmgenomics Pers Med [Internet]. 2020 Mar 18 [cited 2021 Oct 19];13:89-103. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7090194/ doi: 10.2147/PGPM.S201276.

390. Peters U, Dixon AE, Forno E. Obesity and asthma. J Allergy Clin Immunol [Internet]. 2018 Apr [cited 2018 Sep 19];141(4):1169–79. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5973542/ doi: 10.1016/j.jaci.2018.02.004.

391. Peters-Golden M, Swern A, Bird SS, Hustad CM, Grant E, Edelman JM. Influence of body mass index on the response to asthma controller agents. Eur Respir J [Internet]. 2006 Mar [cited 2016 Aug 29];27(3):495–503. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16507848/#:~:text=The%20placebo%20response%20for%20all,the%20leukotriene%20antagonist%20remained%20stable. doi: 10.1183/09031936.06.00077205.

392. Petrovic-Stanojevic N, Topic A, Nikolic A, Stankovic M, Dopudja-Pantic V, et al. Age-dependent influence of ADRB2 gene polymorphisms on asthma severity in Serbian population. European Respiratory J [Internet]. 2014 [cited 2016 Sep 29];44:58:3834. Available from: https://erj.ersjournals.com/content/44/Suppl_58/P3834

393. Pfeffer PE, Hawrylowicz CM. Vitamin D in asthma: mechanisms of action and considerations for clinical trials. Chest [Internet]. 2018 May [cited 2019 Oct 19];153(5):1229–39. Available from:

https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28923762/ doi: 10.1016/j.chest.2017.09.005.

394. Pludowski P, Holick MF, Grant WB, Konstantynowicz J, Mascarenhas MR, Haq A, et al. Vitamin D supplementation guidelines. J Steroid Biochem Mol Biol [Internet]. 2018 Jan [cited 2019 Jul 15];175:125–35. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28216084/ doi: 10.1016/j.jsbmb.2017.01.021.

395. Portelly M, Sayers I. Genetic basis for personalized medicine in asthma. Expert Rev Respir Med [Internet]. 2012 Apr [cited 2019 Oct 19];6(2):223–36. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22455494/ doi: 10.1586/ers.12.9.

396. Prabha A, Lokesh KS, Chaya SK, Jayaraj BS, Malamardi S, Subbarao MVSST, et. al. Pilot study investigating diagnostic utility of serum MMP-1 and TGF-β1 in asthma in 'real world' clinical practice in India. J Clin Pathol [Internet]. 2022 Apr [cited 2022 Aug 29];75(4):222-5. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33597224/ doi: 10.1136/jclinpath-2020-206821.

397. Praveen A, Busse WW. How Sex and age of asthma onset influence difficult asthma heterogeneity. J Allergy Clin Immunol Pract [Internet]. 2020 Nov-Dec [cited 2021 Aug 19];8(10):3407-8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33161965/ doi: 10.1016/j.jaip.2020.07.041.

398. Priya S, Manavalan R. Role of Genetic Interactions in Lung Diseases Detection Using Computational Approaches: A Review. Current Chinese Computer Science [Internet]. 2021 Jan 24 [cited 2022 Aug 12];1(2):20. Available from: https://www.eurekaselect.com/article/113598 doi: 10.2174/2665997201666210125091915.

399. Prystupa LN, Bondarkova AN, Murenets NA, Kmyta VV, Kuchma NG, Psareva VG. Body mass index in patients with bronchial asthma with regard to Gln27Glu polymorphism β_2-adrenergic receptor gene. Res J Pharm

Biol Chem Sci [Internet]. 2017 May-Jun [cited 2020 Apr 26]; 8(3):933-8. Available from: https://www.rjpbcs.com/pdf/2017_8(3)/[105].pdf

400. Qian J, Xu Y, Yu Z. Budesonide and Calcitriol Synergistically Inhibit Airway Remodeling in Asthmatic Mice. Can Respir J [Internet]. 2018 May 2 [cited 2019 Aug 13];2018. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5954913/ doi: 10.1155/2018/5259240.

401. Rabe KF, Fabbri LM, Israel E, Kögler H, Riemann K, Schmidt H, et al. Vogelmeier Effect of ADRB2 polymorphisms on the efficacy of salmeterol and tiotropium in preventing COPD exacerbations: a prespecified substudy of the POET-COPD trial. Lancet Respir Med [Internet]. 2014 Jan [cited 2018 Apr 25];2(1):44-53. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24461901/ doi: 10.1016/S2213-2600(13)70248-0.

402. Raeeszadeh-Sarmazdeh M, Do LD, Hritz BG. Metalloproteinases and Their Inhibitors: Potential for the Development of New Therapeutics. Cells [Internet]. 2020 May 25 [cited 2021 Oct 15];9(5):1313. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32466129/ doi: 10.3390/cells9051313.

403. Ramadan A, Sallam S, Yousef R, Elsheikh M, Ali A, Elhusseny Y, et al. Evaluation of IGF-1, TNF-α, and TGF-β Gene Expression after Oral Vitamin D Supplementation in School-Aged Children with Chronic Bronchial Asthma. Open Access Maced J Med Sci [Internet]. 2022 May 19 [cited 2023 Aug. 14];10(8):1358-64. Available from: https://oamjms.eu/index.php/mjms/article/view/9266 doi: 10.3889/oamjms.2022.9266.

404. Ramírez-Martínez G, Jiménez-Álvarez LA, Cruz-Lagunas A, Ignacio-Cortés S, Gómez-García IA, Rodríguez-Reyna TS, et al. Possible Role of Matrix Metalloproteinases and TGF-β in COVID-19 Severity and Sequelae. J of Interferon & Cytokine Research [Internet]. 2022 Aug 18 [cited 2022 Oct

15];42 (8):352-68. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35647937/ doi: 10.1089/jir.2021.0222.

405. Ramos-Lopez O, Riezu-Boj JI, Milagro FI, Goni L, Cuervo M, Martinez JA. Differential lipid metabolism outcomes associated with ADRB2 gene polymorphisms in response to two dietary interventions in overweight/obese subjects. Nutr Metab Cardiovasc Dis [Internet]. 2018 Feb [cited 2022 Oct 15];28(2):165-72. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29331538/ doi: 10.1016/j.numecd.2017.11.006.

406. Ramos-Ramírez P, Malmhäll C, Johansson K, Adner M, Lötvall J, Bossios A. Lung regulatory T cells express adiponectin receptor 1: modulation by obesity and airway allergic inflammation. Int J Mol Sci [Internet]. 2020 Nov 26 [cited 2021 May 25];21(23):8990. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33256137/ doi: 10.3390/ijms21238990.

407. Randhawa I, Pham A, Klaustermeyer W, Yusin J. No Correlation between Beta2-Adrenergic Receptor Polymorphisms and the Severity and Clinical Control of Geriatric Asthma and COPD. J Allergy Ther [Internet]. 2014 [cited 2021 May 25];5(6):196. Available from: https://www.researchgate.net/publication/276083533_No_Correlation_between_Beta2Adrenergic_Receptor_Polymorphisms_and_the_Severity_and_Clinical_Control_of_Geriatric_Asthma_and_COPD doi: 10.4172/2155-6121.1000196.

408. Rauhio A, Uusi-Rasi K, Nikkari ST, Kannus P, Sievanen H, Kunnas T. Association of the FTO and ADRB2 Genes with Body Composition and Fat Distribution in Obese Women. Maturitas [Internet]. 2013 Oct [cited 2022 Dec 15];76(2): 165-71. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23911093/ doi: 10.1016/j.maturitas.2013.07.004.

409. Reddel HK, Bacharier LB, Bateman ED, Brightling CE, Brusselle GG, Buhl R, et al. Global Initiative for Asthma strategy 2021: executive summary

and rationale for key changes. J Allergy Clin Immunol Pract [Internet]. 2022 Jan [cited 2022 Nov 23];10(15):S1–18. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34718211/ doi: 10.1016/j.jaip.2021.10.001.

410. Reinehr T, Langrock C, Hamelmann E, Lücke T, Koerner-Rettberg C, Holtmann M, et al. 25-Hydroxvitamin D concentrations are not lower in children with bronchial asthma, atopic dermatitis, obesity, or attention-deficient/hyperactivity disorder than in healthy children. Nutr Res [Internet]. 2018 Apr [cited 2021 Oct 12];52:39–47. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29764626/ doi: 10.1016/j.nutres.2018.01.002.

411. Reyes-Angel J, Kaviany P, Rastogi D, Forno E. Obesity-related asthma in children and adolescents. Lancet Child Adolesc Health [Internet]. 2022 Oct [cited 2022 Dec 19];6(10):713-24. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35988550/ doi: 10.1016/S2352-4642(22)00185-7.

412. Ricciardolo FLM, Guida G, Bertolini F, Di Stefano A, Carriero V. Phenotype overlap in the natural history of asthma. Eur Respir Rev [Internet]. 2023 May 17 [cited 2023 Sep 19];32(168):220201. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37197769/ doi: 10.1183/16000617.0201-2022.

413. Rogliani P, Ora J, Di Daniele N, Lauro D. Pleiotropic effects of hypoglycemic agents: implications in asthma and COPD. Curr Opin Pharmacol [Internet]. 2018 Jun [cited 2021 May 19];40:34-8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29427967/ doi: 0.1016/j.coph.2018.01.002.

414. Roizen JD, Long C, Casella A, O'Lear L, Caplan I, Lai M, et al. Obesity decreases hepatic 25-hydroxylase activity causing low serum 25-hydroxyvitamin D. J Bone Miner Res [Internet]. 2019 Jun [cited 2020 Nov 17];34(6):1068–73. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30790351/ doi: 10.1002/jbmr.3686.

415. Rosethorne EM, Charlton SJ. Airway remodeling disease: primary human structural cells and phenotypic and pathway assays to identify targets with potential to prevent or reverse remodeling. J Exp Pharmacol [Internet]. 2018 Nov 29 [cited 2021 May 25];10:75–85. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30568517/ doi:10.2147/JEP.S159124.

416. Rosmond R, Göran H. A 5-Year Follow-Up Study of 3 Polymorphisms in the Human Glucocorticoid Receptor Gene in Relation to Obesity, Hypertension, and Diabetes. J Cardiomet Syndr [Internet]. 2008 [cited 2017 Oct 11];3(3):132-5. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18983327/ doi: 10.1111/j.1559-4572.2008.00008.x.

417. Ross MK, Romero T, Sim MS, Szilagyi PG. Obese- and allergic-related asthma phenotypes among children across the United States. J Asthma [Internet]. 2019 May [cited 2021 Nov 25];56(5):512-21. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29672178/ doi: 10.1080/02770903.2018.1466317.

418. Rr EL, Anhê GF, Page CP, Riffo-Vasquez Y, et al. Sex differences in the influence of obesity on a murine model of allergic lung inflammation. Clin Exp Allergy [Internet]. 2020 Feb [cited 2021 May 18];50(2):256–66. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31765033/ doi: 10.1111/cea.13541.

419. Russcher H, Dalm V, de Jong F, Brinkmann AO, Hofland LJ, Lamberts SWJ, et al. Associations between promoter usage and alternative splicing of the glucocorticoid receptor gene. J Mol Endocrinol [Internet]. 2007 Feb [cited 2020 Jan 23];38(1-2):91-8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17242172/ doi: 10.1677/jme.1.02117.

420. Saadat S, Boskabady MH. Anti-inflammatory and Antioxidant Effects of Rosuvastatin on Asthmatic, Hyperlipidemic, and Asthmatic-Hyperlipidemic Rat Models. Inflammation [Internet]. 2021 Dec [cited 2022 Nov 15];44(6):2279-90. Available from:

https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34226988/ doi: 10.1007/s10753-021-01499-8.

421. Saadat S, Mohamadian RN, Aslani MR, Boskabady MH. Rosuvastatin suppresses cytokine production and lung inflammation in asthmatic, hyperlipidemic and asthmatic-hyperlipidemic rat models. Cytokine [Internet]. 2020 Apr [cited 2021 Feb 25];128:154993. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32007867/ doi: 10.1016/j.cyto.2020.154993.

422. Sabeel S, Motaung B, Ozturk M, Mukasa S, Kengne A, Blom D, et al. Protocol for systematic review and meta-analysis: impact of statins as immune-modulatory agents on inflammatory markers in adults with chronic diseases. BMJ Open [Internet]. 2020 Aug 13 [cited 2021 Oct 15];10:e039034. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32792452/ doi: 10.1136/bmjopen-2020-039034.

423. Saito A, Horie M, Nagase T. TGF-β Signaling in Lung Health and Disease. Int J Mol Sci [Internet]. 2018 Aug 20 [cited 2021 Oct 15];19(8). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30127261/ doi: 10.3390/ijms19082460.

424. Sakagami T, Hasegawa T, Koya T, Furukawa T, Kawakami H, Kimura Y, et al. Cluster analysis identifies characteristic phenotypes of asthma with accelerated lung function decline. Eng J Asthma [Internet]. 2014 [cited 2016 Feb 22];51:113–118. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24102534/ doi: 10.3109/02770903.2013.852201.

425. Salah K, Morsy S, Atta A. Effects of ADRB2 polymorphism on asthma severity and response to salbutamol on Egyptian children. Egypt J Pediatr Allergy Immunol [Internet]. 2012 [cited 2018 Oct 26];10(2):81-6. https://www.ajol.info/index.php/ejpai/article/view/108114.

426. Salinas YD, Wang Z, DeWan AT. Discovery and Mediation Analysis of Cross-Phenotype Associations Between Asthma and Body Mass Index in

12q13.2. Am J Epidemiol [Internet]. 2021 Jan 4 [cited 2021 Oct 29];190(1):85-94. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32700739/ doi: 10.1093/aje/kwaa144.

427. Santamaria F, Ziello C, Lorello P, Bouchè C, Borrelli M. Update on Long-Acting Anticholinergics in Children and Adolescents With Difficult and Severe Asthma. Front Pediatr [Internet]. 2022 Jul 19 [cited 2022 Oct 15];10:896865. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35928684/ doi: 10.3389/fped.2022.896865.

428. Santen RJ, Jewell CM, Yue W, Heitjan DF, Raff H, Katen KS, et. al. Glucocorticoid Receptor Mutations and Hypersensitivity to Endogenous and Exogenous Glucocorticoids. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2019 Oct 25];103(10):3630-39. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30020469/ doi: 10.1210/jc.2018-00352.

429. Saunders R, Kaul H, Berair R, Gonem S, Singapuri A, Sutcliffe AJ, et al. DP2 antagonism reduces airway smooth muscle mass in asthma by decreasing eosinophilia and myofibroblast recruitment. Sci Transl Med [Internet]. 2019 Feb 13 [cited 2019 Oct 25];11(479). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30760581/ doi: 10.1126/scitranslmed.aao6451.

430. Savas M, Wester VL, van der Voorn B, Iyer AM, Koper JW, van den Akker ELT, et al. Anthropometrics and Metabolic Syndrome in Relation to Glucocorticoid Receptor Polymorphisms in Corticosteroid Users. Neuroendocrinology [Internet]. 2021 [cited 2022 Nov 25];111(11):1121-29. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33311027/ doi: 10.1159/000513703.

431. Sawalha NA, Knoll BJ. Statins in Asthma: A Closer Look into the Pharmacological Mechanism of Action.Pharmacology [Internet]. 2016 [cited 2019 Jun 15];98(5-6):279-83. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27603525/ doi: 10.1159/000449062.

432. Scaparrotta A, Franzago M, Marcovecchio ML, Di Pillo S, Chiarelli F, Mohn A, et al. Role of THRB, ARG1, and ADRB2 Genetic Variants on Bronchodilators Response in Asthmatic Children. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv [Internet]. 2019 Mar [cited 2020 Feb 25];32(3):164-73. Available from: https://www.researchgate.net/publication/331662159_Role_of_THRB_ARG1_and_ADRB2_Genetic_Variants_on_Bronchodilators_Response_in_Asthmatic_Children doi: 10.1089/jamp.2018.1493.

433. Schaafsma D, Dueck G, Ghavami S, Kroeker A, Mutawe MM, Hauff K, et al. The mevalonate cascade asatargetto suppress extra cellular matrix synthesis by human airway smooth muscle. Am J Respir Cell Mol Biol [Internet]. 2011 Mar [cited 2020 Feb 25];44(3):394–403. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20463291/ doi: 10.1165/rcmb.2010-0052OC.

434. Schoeps B, Eckfeld C, Prokopchuk O, Böttcher J, Häußler D, Steiger K, et al. TIMP1 triggers neutrophil extracellular trap formation in pancreatic cancer. Cancer Res [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2022 Jan 25];81:3568–79. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33941611/ doi: 10.1158/0008-5472.CAN-20-4125.

435. Schoeps B, Frädrich J, Krüger A. Cut loose TIMP-1: an emerging cytokine in inflammation. Trends Cell Biol [Internet]. 2023 May [cited 2023 Jun 11];33(5):413-26. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36163148/ doi: 10.1016/j.tcb.2022.08.005.

436. Schwartze JT, Becker S, Sakkas E, Wujak ŁA, Niess G, Usemann J, et al. Glucocorticoids recruit Tgfbr3 and Smad1 to shift transforming growth factor-beta signaling from the Tgfbr1/Smad2/3 axis to the Acvrl1/Smad1 axis in lung fibroblasts. J. Biol. Chem [Internet]. 2014 Feb 7 [cited 2016 Oct 14];289:3262-75. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24347165/ doi: 10.1074/jbc.M113.541052.

437. Scott HA, Wood LG, Gibson PG. Role of obesity in asthma: mechanisms and management strategies. Curr Allergy Asthma Rep [Internet].

2017 Aug [cited 2018 Jul 28];17(8):53. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28634898/ doi: 10.1007/s11882-017-0719-9.

438. Shah NJ, Vinod Kumar S, Gurusamy U, Annan Sudarsan AK, Shewade DG. Effect of ADRB2 (adrenergic receptor β2) gene polymorphisms on the occurrence of asthma and on the response to nebulized salbutamol in South Indian patients with bronchial asthma. J Asthma [Internet]. 2015 Oct [cited 2019 Mar 28];52(8):755-62. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25985706/ doi: 10.3109/02770903.2015.1012589.

439. Shailesh H, Janahi IA. Role of obesity in inflammation and remodeling of asthmatic airway. Life (Basel) [Internet]. 2022 Jun 23 [cited 2022 Nov 17];12(7):948. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9317357/ doi: 10.3390/life12070948.

440. Shang Q, Zhu L, Shang W, Zeng J, Qi Y. Dioscin exhibits protective effects on in vivo and in vitro asthma models via suppressing TGF-β1/Smad2/3 and AKT pathways. J Biochem Mol Toxicol [Internet]. 2022 Aug [cited 2022 Dec 15];36(8). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35481609/ doi:10.1002/jbt.23084.

441. Sheridan A, Wheeler-Jones CPD, Gage MC. The immunomodulatory effects of statins on macrophages. Immuno [Internet]. 2022 [cited 2023 May 15];2(2):317-43. Available from: https://www.mdpi.com/2673-5601/2/2/21 doi: 10.3390/immuno2020021.

442. Shi F, Zhang Y, Qiu C. Gene polymorphisms in asthma: a narrative review. Ann Transl Med [Internet]. 2022 Jun [cited 2023 May 4];10(12):711. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35845533/ doi: 10.21037/atm-22-2170.

443. Shi Y, Liu T, Yao L, Xing Y, Zhao X, Fu J, et al. Chronic vitamin D deficiency induces lung fibrosis through activation of the renin-angiotensin

system. Sci Rep [Internet]. 2017 Jun 12 [cited 2021 Feb 19];7(1):3312. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5468249/ doi: 10.1038/s41598-017-03474-6.

444. Si XB, Zhang S, Huo LY, Dai WL, Wang HL. Statin therapy does not improve lung function in asthma: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Int Med Res [Internet]. 2013 Apr [cited 2021 Nov 13];41(2):276-83. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23569033/ doi: 10.1177/0300060513477005.

445. Silva D, Couto M, Delgado L, Moreira A. A systematic review of statin efficacy in asthma. J Asthma [Internet]. 2012 Nov [cited 2017 Jan 17];49(9):885-94. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23034069/ doi: 10.3109/02770903.2012.721433.

446. Siroux V, Boudier A, Chanoine S, Accordini S, Anto JM, Basagagna X, et al. Ten years evolution of cluster-based asthma phenotypes. In: ERS International Congress 2017 abstracts [Internet]. European Respiratory Society; 2017 [cited 15 Apr 2021]. Available from: https://doi.org/10.1183/1393003.congress-2017.oa319 doi: 10.1183/1393003.congress-2017.OA319.

447. Skrzypiec-Spring M, Sapa-Wojciechowska A, Haczkiewicz-Leśniak K, Piasecki T, Kwiatkowska J, Podhorska-Okołów M, et al. HMG-CoA reductase inhibitor, simvastatin is effective in decreasing degree of myocarditis by inhibiting metalloproteinases activation. Biomolecules [Internet]. 2021 Sep 28 [cited 2022 Mar 25];11(10):1415. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8533153/ doi: 10.3390/biom11101415.

448. Slankard M, Michelis MA, Mansukhani M, McGoey B, Paige A, Andrews H, et al. Impact of the Arg 16 allele of the B2AR gene on the effect of withdrawal of LABA in patients with moderate to severe asthma. J Asthma [Internet]. 2016 Oct [cited 2022 Jun 12];53(8):783-9. Available from:

https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27050801/ doi: 10.3109/02770903.2016.1161049.

449. Smith MC, Ashdown HF, Sheppard JP, Butler CC, Bankhead C. Statin prescription in patients with chronic obstructive pulmonary disease and risk of exacerbations: a retrospective cohort study in the Clinical Practice Research Datalink. BMJ Open [Internet]. 2021 Dec 7 [cited 2022 Jan 10];11(12):e050757. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34876426/ doi: 10.1136/bmjopen-2021-050757.

450. So JY, Dhungana S, Beros JJ, Criner GJ. Statins in the treatment of COPD and asthma-where do we stand? Curr Opin Pharmacol [Internet]. 2018 Jun [cited 2019 Oct 9];40:26-33. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29334676/ doi: 10.1016/j.coph.2018.01.001.

451. Sobczak M, Pawliczak R. Does Vitamin D work synergistically with anti-asthmatic drugs in airway remodeling? Int J Mol Sci [Internet]. 2022 Oct 24 [cited 2023 Sept 16];23(21):12798. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36361588/ doi: 10.3390/ijms232112798.

452. Song Y, Wang Z, Jiang J, Piao Y, Bai Q, Piao Q, et al. miR-181-5p attenuates neutrophilic inflammation in asthma by targeting DEK. Int Immunopharmacol [Internet]. 2022 Nov [cited 2023 May 5];112:109243. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36115279/ doi: 10.1016/j.intimp.2022.109243.

453. Song Y, Wang Z, Jiang J, Piao Y, Li L, Xu C, et al. DEK-targeting aptamer DTA-64 attenuates bronchial EMT-mediated airway remodelling by suppressing TGF-β1/Smad, MAPK and PI3K signalling pathway in asthma. J Cell Mol Med [Internet]. 2020 Dec [cited 2022 Jan 26];24(23):13739-50. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33124760/ doi: 10.1111/jcmm.15942.

454. Souza MC, Martins CS, Silva-Junior IM, Chriguer RS, Bueno AC, Antonini SR, et al. NR3C1 polymorphisms in Brazilians of Caucasian, African, and Asian ancestry: glucocorticoid sensitivity and genotype association. Arq Bras Endocrinol Metabol [Internet]. 2014 Feb [cited 2017 May 25];58(1):53-61. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24728165/ doi: 10.1590/0004-2730000002868.

455. Sposato B, Scalese M, Milanese M, Masieri S, Cavaliere C, Latorre M, et al. Factors reducing omalizumab response in severe asthma. Eur J Intern Med [Internet]. 2018 Jun [cited 2021 May 25];52:78-85. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29395935/ doi: 10.1016/j.ejim.2018.01.026.

456. Stoodley I, Williams L, Thompson C, Scott H, Wood L. Evidence for lifestyle interventions in asthma. Breathe [Internet]. 2019 [cited 2020 Jan 20];15(2):e50-61. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31777565/ doi: 10.1183/20734735.0019-2019.

457. Sun S, Han W, Hao W. Clinical studies of simvastatin in treatment of adult-onset obesity with asthma. Biomedical Research [Internet]. 2017 [cited 2018 Jan 14];28(14):6514-7. Available from: https://www.alliedacademies.org/articles/clinical-studies-of-simvastatin-in-treatment-of-adultonset-obesity-with-asthma-8020.html

458. Sunata K, Kabata H, Kuno T, Takagi H, So M, Masaki K, et al. The effect of statins for asthma. A systematic review and meta-analysis. J Asthma [Internet]. 2022 Apr [cited 2023 Dec 16];59(4):801-10. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33504228/ doi: 10.1080/02770903.2021.1879850.

459. Sutherland ER, Camargo CA Jr, Busse WW, Meltzer EO, Ortega HG, Yancey SW, et al. Comparative effect of body mass index on response to asthma controller therapy. Allergy Asthma Proc [Internet]. 2010 Jan-Feb

[cited 2016 May 24];31(1):20-5. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20167142/ doi: 10.2500/aap.2010.31.3307.

460. Sutherland ER, Goleva E, King TS, Lehman E, Stevens AD, Jackson LP, et al. Cluster analysis of obesity and asthma phenotypes. PLoS One [Internet]. 2012 [cited 2017 Jan 14];7(5):e36631. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3350517/ doi: 10.1371/journal.pone.0036631.

461. Suzukawa M, Koketsu R, Baba S, Igarashi S, Nagase H, Yamaguchi M, et al. Leptin enhances ICAM-1 expression, induces migration and cytokine synthesis, and prolongs survival of human airway epithelial cells. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol [Internet]. 2015 Oct 15 [cited 2017 Jan 23];309(8):L801-11. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26276826/ doi: 10.1152/ajplung.00365.2014.

462. Szczepankiewicz A, Breborowicz A, Sobkowiak P, Kramer L, Popiel A. Role of ADRB2 gene polymorphism in asthma and response to beta(2)-agonists in Polish children. J Appl Genet [Internet]. 2009 [cited 2021 Nov 23];50(3):275-81. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19638684/ doi: 10.1007/BF03195683.

463. Szczepankiewicz A, Breborowicz A, Sobkowiak P, Popiel A. No association of glucocorticoid receptor polymorphisms with asthma and response to glucocorticoids. Adv Med Sci [Internet]. 2008 [cited 2016 Nov 13];53(2):245-50. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18952539/ doi: 10.2478/v10039-008-0042-8.

464. Szentpetery SE, Han YY, Brehm JM, Acosta-Pérez E, Forno E, Boutaoui N, et al. Vitamin D insufficiency, plasma cytokines, and severe asthma exacerbations in school-aged children. J Allergy Clin Immunol Pract [Internet]. 2018 Jan-Feb [cited 2021 Dec 23];6(1):289-91.e2. Available from:

https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28847651/ doi: 10.1016/j.jaip.2017.07.019.

465. Tam A, Osei ET, Cheung CY, Hughes M, Yang CX, McNagny KM, et al. Hedgehog signaling as a therapeutic target for airway remodeling and inflammation in allergic asthma. Cells [Internet]. 2022 Sep 27 [cited 2023 Nov 23];11(19):3016. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36230980/ doi: 10.3390/cells11193016.

466. Tan DJ, Walters EH, Perret JL, Burgess JA, Johns DP, Lowe AJ, et al. Clinical and functional differences between early-onset and late-onset adult asthma: a population-based Tasmanian Longitudinal Health Study. Thorax [Internet]. 2016 Nov [cited 2018 Jan 1];71(11):981-7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27301974/ doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-208183.

467. Tan DJ, Walters EH, Perret JL, Lodge CJ, Lowe AJ, Matheson MC, et al. Age-of-asthma onset as a determinant of different asthma phenotypes in adults: a systematic review and meta-analysis of the literature. Expert Rev Respir Med [Internet]. 2015 Feb [cited 2019 Oct 29];9(1):109-23. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25584929/ doi: 10.1586/17476348.2015.1000311.

468. Tang J, Liu J, Zhang X. The role of osthole on TGF-β-induced lung epithelium apoptosis injury and epithelial-mesenchymal transition-mediated airway remodeling in pediatric asthma. J Healthc Eng [Internet]. 2022 Mar 24 [cited 2023 Aug 19];2022:7099097. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35368934/ doi: 10.1155/2022/7099097.

469. Tashiro H, Shore SA. Obesity and severe asthma. Allergol Int [Internet]. 2019 Apr [cited 2021 Jan 7];68(2):135-42. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6540088/ doi: 10.1016/j.alit.2018.10.004.

470. Tashiro H, Takahashi K, Sadamatsu H, Kurihara Y, Haraguchi T, Tajiri R, et al. Biomarkers for overweight in adult-onset asthma. J Asthma Allergy [Internet]. 2020 Oct 2 [cited 2021 Dec 10];13:409-14. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7537834/ doi: 10.2147/JAA.S276371.

471. Tatler AL. Asthmatic airway remodeling: long overlooked but too important to ignore. Ann Transl Med [Internet]. 2023 Jan 31 [cited 2023 Jul 4];11(2):29. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9929740/ doi: 10.21037/atm-22-5733.

472. Tenero L, Piazza M, Sandri M, Azzali A, Chinellato I, Peroni D, et al. Effect of montelukast on markers of airway remodeling in children with asthma. Allergy Asthma Proc [Internet]. 2016 Sep [cited 2018 Dec 7];37(5):77-83. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27657514/ doi: 10.2500/aap.2016.37.3978.

473. Thakkinstian A, McEvoy M, Minelli C, Gibson P, Hancox B, Duffy D, et al. Systematic review and meta-analysis of the association between {beta}2-adrenoceptor polymorphisms and asthma: a HuGE review. Am J Epidemiol [Internet]. 2005 Aug 1 [cited 2020 Apr 15];162(3):201-11. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15987731/ doi: 10.1093/aje/kwi184

474. The Global Asthma Report. [Internet]. 2022 [updated 2022; cited 2022 Jun 12].102 p. Available from: https://globalasthmareport.org/resources/Global_Asthma_Report_2022 .pdf

475. Thompson CA, Eslick SR, Berthon BS, Wood LG. Asthma medication use in obese and healthy weight asthma: systematic review/meta-analysis. Eur Respir J [Internet]. 2021 Mar 4[cited 2022 Apr 15];57(3):2000612. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32943399/ doi: 10.1183/13993003.00612-2020.

476. Thomson NC, Charron CE, Chaudhuri R, Spears M, Ito K, McSharry C. Atorvastatin in combination with inhaled beclometasone modulates inflammatory sputum mediators in smokers with asthma. Pulm Pharmacol Ther [Internet]. 2015 Apr [cited 2021 Feb 5];31:1-8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25595138/ doi: 10.1016/j.pupt.2015.01.001.

477. Thomson NC. Recent developments in bronchial thermoplasty for severe asthma. J Asthma Allergy [Internet]. 2019 Nov 19 [cited 2020 Jan 30];12:375-87. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31819539/ doi: 10.2147/JAA.S200912.

478. Tian M, Liang H, Qin QZ, Zhang WX, Zhang SS. ADRB2 polymorphisms in allergic asthma in Han Chinese children. Int Forum Allergy Rhinol [Internet]. 2016 Apr [cited 2020 Nov 29];6(4):367-72. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26633084/ doi: 10.1002/alr.21673.

479. Todorova L, Bjermer L, Westergren-Thorsson G, Miller-Larsson A. TGFβ-induced matrix production by bronchial fibroblasts in asthma: budesonide and formoterol effects. Respir Med [Internet]. 2011 Sep [cited 2021 Nov 13];105(9):1296-307. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21514131/ doi: 10.1016/j.rmed.2011.03.020.

480. Toraih EA, Hussein MH, Ibrahim A, AbdAllah NB, Mohammad E, Kishk AM, et al. Beta2-adrenergic receptor variants in children and adolescents with bronchial asthma. Front Biosci (Elite Ed) [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2022 Jan 23];11(1):61-78. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30468638/ doi: 10.2741/E846.

481. Tschernig T, Bäumer W, Pabst R. Controversial data on simvastatin in asthma: What about the rat model? J Asthma Allergy [Internet]. 2010 Jul 16 [cited 2021 Feb 19];3:57-63. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3047916/ doi: 10.2147/jaa.s10810.

482. Tse SM, Charland SL, Stanek E, Herrera V, Goldfarb S, Litonjua AA, et al. Statin use in asthmatics on inhaled corticosteroids is associated with decreased risk of emergency department visits. Curr Med Res Opin [Internet]. 2014 Apr [cited 2016 Mar 28];30(4):685-93. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7105171/ doi: 10.1185/03007995.2013.865599.

483. Tulbah AS. The potential of Atorvastatin for chronic lung diseases therapy. Saudi Pharm J [Internet]. 2020 Nov [cited 2021 May 17];28(11):1353-63. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33250642/ doi: 10.1016/j.jsps.2020.08.025.

484. Tuomisto LE, Ilmarinen P, Kankaanranta H. Prognosis of new-onset asthma diagnosed at adult age. Respir Med [Internet]. 2015 Aug [cited 2018 Apr 05];109(8):944-54. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26052036/ doi: 10.1016/j.rmed.2015.05.001.

485. Turner JD, Muller CP. Structure of the glucocorticoid receptor (NR3C1) gene 5' untranslated region: identification, and tissue distribution of multiple new human exon 1. J Mol Endocrinol [Internet]. 2005 Oct [cited 2021 Mar 12];35(2):283-92. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16216909/ doi: 10.1677/jme.1.01822.

486. Turner S, Francis B, Vijverberg S, Pino-Yanes M, Maitland-van der Zee AH, Basu K, et al. Childhood asthma exacerbations and the Arg16 β2-receptor polymorphism: a meta-analysis stratified by treatment. J Allergy Clin Immunol [Internet]. 2016 Jul [cited 2018 Jun 12];138(1):107-13.e5. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26774659/ doi: 10.1016/j.jaci.2015.10.045.

487. Turrin M, Rizzo M, Bonato M, Bazzan E, Cosio MG, Semenzato U, et al. Differences between early- and late-onset asthma: role of comorbidities in symptom control. J Allergy Clin Immunol Pract [Internet]. 2022 Dec [cited

2023 Jun 8];10(12):3196-3203. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35970446/ doi: 10.1016/j.jaip.2022.08.007

488. Ukkola O, Rankinen T, Weisnagel SJ, Sun G, Pérusse L, Chagnon YC, et al. Interactions among the alpha2-, beta2-, and beta3-adrenergic receptor genes and obesity-related phenotypes in the Quebec Family Study. Metabolism [Internet]. 2000 Aug [cited 2021 Mar 12];49(8):1063-70. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10954027/ doi: 10.1053/meta.2000.7708.

489. Ulambayar B, Lee SH, Yang EM, Ye YM, Park HS. Association between epithelial cytokines and clinical phenotypes of elderly asthma. Allergy Asthma Immunol Res [Internet]. 2019 Jan [cited 2021 Jun 8];11(1):79-89. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30479079/ doi: 10.4168/aair.2019.11.1.79.

490. Upala S, Thavaraputta S, Sanguankeo A. Improvement in pulmonary function in asthmatic patients after bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. Surg Obes Relat Dis [Internet]. 2019 May [cited 2020 Mar 12];15(5):794-803. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30709751/ doi: 10.1016/j.soard.2018.12.018.

491. Uwaezuoke SN, Ayuk AC, Eze JN. Severe bronchial asthma in children: a review of novel biomarkers used as predictors of the disease. J Asthma Allergy [Internet]. 2018 Jan 15 [cited 2019 Apr 12];11:11-8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29398922/ doi: 10.2147/JAA.S149577.

492. Uysal P, Uzun H. Relationship between circulating serpina3g, matrix metalloproteinase-9, and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and -2 with chronic obstructive pulmonary disease severity. Biomolecules [Internet]. 2019 Feb 13 [cited 2020 Feb 27];9(2):62. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30781876/ doi: 10.3390/biom9020062.

493. Van Moortel L, Gevaert K, De Bosscher K. Improved glucocorticoid receptor ligands: fantastic beasts, but how to find them? Front Endocrinol (Lausanne) [Internet]. 2020 Sep 24 [cited 2021 Jun 9];11:559673. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33071974/ doi: 10.3389/fendo.2020.559673.

494. Van Rossum EF, Koper JW, Huizenga NA, Uitterlinden AG, Janssen JA, Brinkmann AO, et al. A polymorphism in the glucocorticoid receptor gene, which decreases sensitivity to glucocorticoids in vivo, is associated with low insulin and cholesterol levels. Diabetes [Internet]. 2002 Oct cited 2016 Dec 15];51(10):3128-34. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12351458/ doi: 10.2337/diabetes.51.10.3128.

495. Van Rossum EF, Koper JW, van den Beld AW, Uitterlinden AG, Arp P, Ester W, et al. Identification of the BclI polymorphism in the glucocorticoid receptor gene: association with sensitivity to glucocorticoids in vivo and body mass index. Clin Endocrinol (Oxf) [Internet]. 2003 Nov [cited 2017 Mar 28];59(5):585-92. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14616881/ doi: 10.1046/j.1365-2265.2003.01888.x

496. Van Rossum EF, Lamberts SW. Polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene and their associations with metabolic parameters and body composition. Recent Prog Horm Res [Internet]. 2004 [cited 2016 Dec 15];59:333-57. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14749509/ doi: 10.1210/rp.59.1.333.

497. Van Rossum EF, Voorhoeve PG, te Velde SJ, Koper JW, Delemarre-van de Waal HA, Kemper HC, et al. The ER22/23EK polymorphism in the glucocorticoid receptor gene is associated with a beneficial body composition and muscle strength in young adults. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2004 Aug [cited 2017 Mar 17];89(8):4004-9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15292341/ doi: 10.1210/jc.2003-031422.

498. Varricchi G, Ferri S, Pepys J, Poto R, Spadaro G, Nappi E, et al. Biologics and airway remodeling in severe asthma. Allergy [Internet]. 2022 Dec [cited 2023 Dec 15];77(12):3538-52. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35950646/ doi: 10.1111/all.15473.

499. Vasiliou JE, Lui S, Walker SA, Chohan V, Xystrakis E, Bush A, et al. Vitamin D deficiency induces Th2 skewing and eosinophilia in neonatal allergic airways disease. Allergy [Internet]. 2014 Oct [cited 2021 Jun 9];69(10):1380-9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24943330/ doi: 10.1111/all.12465.

500. Vezir E, Civelek E, Dibek Misirlioglu E, Toyran M, Capanoglu M, Karakus E, et al. Effects of obesity on airway and systemic inflammation in asthmatic children. Int Arch Allergy Immunol [Internet]. 2021 [cited 2022 Jan 30];182(8):679-89. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33752210/ doi: 10.1159/000513809.

501. Vieira CP, de Oliveira LP, Da Silva MB, Majolli Andre D, Tavares EBG, Pimentel ER, et al. Role of metalloproteinases and TNF-α in obesity-associated asthma in mice. Life Sci [Internet]. 2020 Oct 15 [cited 2022 Feb 27];259:118191. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32777302/ doi: 10.1016/j.lfs.2020.118191.

502. Villeneuve T, Guilleminault L. Asthme et obésité de l'adulte. Rev Mal Respir [Internet]. 2020 Jan [cited 2024 Apr 17];37(1):60-74. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0761842519310411 doi: 10.1016/j.rmr.2019.03.016.

503. Vitellius G, Lombes M. GENETICS IN ENDOCRINOLOGY: glucocorticoid resistance syndrome. Eur J Endocrinol [Internet]. 2020 Feb [cited 2023 Apr 17];182(2):R15-27. Available from: https://academic.oup.com/ejendo/article-abstract/182/2/R15/6653931?redirectedFrom=fulltext doi: 10.1530/EJE-19-0811.

504. Vitellius G, Trabado S, Bouligand J, Delemer B, Lombès M. Pathophysiology of glucocorticoid signaling. Ann Endocrinol (Paris) [Internet]. 2018 Jun [cited 2020 Feb 19];79(3):98-106. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29685454/ doi: 10.1016/j.ando.2018.03.001.

505. Walsh A, Perrem L, Khashan AS, Henry MT, Ni Chroinin M. Statins versus placebo for people with chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2019 Jul 31 [cited 2022 Apr 05];7(7):CD011959. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6699658/ doi: 10.1002/14651858.CD011959.pub2.

506. Wang JY, Yao TC, Tsai YT, Wu AC, Tsai HJ. Increased dose and duration of statin use is associated with decreased asthma-related emergency department visits and hospitalizations. J Allergy Clin Immunol Pract [Internet]. 2018 Sep-Oct [cited 2021 Sept 16];6(5):1588-95.e1. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29426752/ doi: 10.1016/j.jaip.2017.12.017.

507. Wang KCW, Donovan GM, James AL, Noble PB. Asthma: pharmacological degradation of the airway smooth muscle layer. Int J Biochem Cell Biol [Internet]. 2020 Sep [cited 2021 May 5];126:105818. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32707120/ doi: 10.1016/j.biocel.2020.105818.

508. Wang X, Khalil RA. Matrix metalloproteinases, vascular remodeling, and vascular disease. Adv Pharmacol [Internet]. 2018 [cited 2022 Jan 10];81:241-330. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29310800/ doi: 10.1016/bs.apha.2017.08.002.

509. Wang Z, Zhang H, Sun X, Ren L. The protective role of vitamin D3 in a murine model of asthma via the suppression of TGF-β/Smad signaling and activation of the Nrf2/HO-1 pathway. Mol Med Rep [Internet]. 2016 Sep

[cited 2017 Oct 9];14(3):2389-96. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27484042/ doi: 10.3892/mmr.2016.5563.

510. Warraich S, Sonnappa S. Frontiers Review: severe asthma in adolescents. Front Pediatr [Internet]. 2022 Jul 7 [cited 2023 Apr 20];10:930196. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35874577/ doi: 10.3389/fped.2022.930196.

511. Watanabe K, Suzukawa M, Arakawa S, Kobayashi K, Igarashi S, Tashimo H, et al. Leptin enhances cytokine/chemokine production by normal lung fibroblasts by binding to leptin receptor. Allergol Int [Internet]. 2019 Sep [cited 2021 Oct 9];68S:S3-8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31029506/ doi: 10.1016/j.alit.2019.04.002.

512. Wechsler ME, Kunselman SJ, Chinchilli VM, Bleecker E, Boushey HA, Calhoun WJ, et al. Effect of beta2-adrenergic receptor polymorphism on response to longacting beta2 agonist in asthma (LARGE trial): a genotype-stratified, randomised, placebo-controlled, crossover trial. Lancet [Internet]. 2009 Nov 21 [cited 2021 Dec 16];374(9703):1754-64. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19932356/ doi: 10.1016/S0140-6736(09)61492-6.

513. Williamson A, Martineau AR, Sheikh A, Jolliffe D, Griffiths CJ. Vitamin D for the management of asthma. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2023 Feb 6 [cited 2023 May 5];2(2):CD011511. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36744416/ doi: 10.1002/14651858.CD011511.pub3.

514. Wnuk D, Paw M, Ryczek K, Bochenek G, Sładek K, Madeja Z, et al. Enhanced asthma-related fibroblast to myofibroblast transition is the result of profibrotic TGF-β/Smad2/3 pathway intensification and antifibrotic TGF-β/Smad1/5/(8)9 pathway impairment. Sci Rep [Internet]. 2020 Oct 5 [cited 2022 Jan 26];10(1):16492. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33020537/ doi: 10.1038/s41598-020-73473-7.

515. Wójcik-Pszczoła K, Hińcza K, Wnuk D, Kądziołka D, Koczurkiewicz P, Sanak M, et al. Pentoxifylline and its active metabolite lisofylline attenuate transforming growth factor β1-induced asthmatic bronchial fibroblast-to-myofibroblast transition. Acta Biochim Pol [Internet]. 2016 [cited 2018 Feb 23];63(3):437-42. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27474406/ doi: 10.18388/abp.2016_1357.

516. Woo J, Koziol-White C, Panettieri R Jr, Jude J. TGF-β: the missing link in obesity-associated airway diseases? Curr Res Pharmacol Drug Discov [Internet]. 2021 Feb 5 [cited 2021 May 25];2:100016. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34909651/ doi: 10.1016/j.crphar.2021.100016.

517. World Health Organization (WHO) [Internet]. Obesity and overweight; [cited 2024 Mar 21]. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight#cms

518. World Health Organization. Regional Office for Europe. WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative (COSI) Report on the fourth round of data collection, 2015-2017 [Internet]. Copenhagen; 2018 [cited 2020 Oct 14]. 85 p. Available from: https://apps.who.int/iris/handle/10665/341189

519. Wu S, Yang R, Wang G. Anti-asthmatic effect of pitavastatin through aerosol inhalation is associated with CD4+ CD25+ Foxp3+ T cells in an asthma mouse model. Sci Rep [Internet]. 2017 Jul 20 [cited 2019 May 25];7(1):6084. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28729731/ doi: 10.1038/s41598-017-06476-6.

520. Wu W, Bang S, Bleecker ER, Castro M, Denlinger L, Erzurum SC, et al. Multiview cluster analysis identifies variable corticosteroid response phenotypes in severe asthma. Am J Respir Crit Care Med [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2021 Feb 3];199(11):1358-67. Available from:

https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30682261/ doi: 10.1164/rccm.201808-1543OC.

521. Xie H, Cheng Y, Huo Y, Huang G, Su J. Association between β2-adrenoceptor gene polymorphisms and asthma risk: an updated meta-analysis. PLoS One [Internet]. 2014 Jul 3 [cited 2018 Sep 25];9(7):e101861. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4081822/ doi: 10.1371/journal.pone.0101861.

522. Xu X, Zheng L, Yuan Q, Zhen G, Crane JL, Zhou X, et al. Transforming growth factor-β in stem cells and tissue homeostasis. Bone Res [Internet]. 2018 Jan 31 [cited 2021 Oct 27];6:2. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29423331/ doi: 10.1038/s41413-017-0005-4.

523. Xu Y, Qian J, Yu Z. Budesonide up-regulates vitamin D receptor expression in human bronchial fibroblasts and enhances the inhibitory effect of calcitriol on airway remodeling. Allergol Immunopathol (Madr) [Internet]. 2019 Nov-Dec [cited 2022 Jan 8];47(6):585-90. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31204163/ doi: 10.1016/j.aller.2019.05.001.

524. Xu Y, Qian J, Yu Z. Budesonide up-regulates vitamin D receptor expression in human bronchial fibroblasts and enhances the inhibitory effect of calcitriol on airway remodeling. Allergol Immunopathol (Madr) [Internet]. 2019 Nov-Dec [cited 2020 Mar 3];47(6):585-90. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31204163/ doi: 10.1016/j.aller.2019.05.001.

525. Yadav SK, Shah SD, Penn RB. Give me a fork: can autophagy research solve the riddle of airway remodeling in asthma? Am J Respir Cell Mol Biol [Internet]. 2019 May [cited 2022 Feb 10];60(5):494-6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30423254/ doi: 10.1165/rcmb.2018-0353ED.

526. Yamasaki A, Okazaki R, Harada T. Neutrophils and asthma. Diagnostics (Basel) [Internet]. 2022 May 8;12(5):1175. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9140072/ doi: 10.3390/diagnostics12051175.

527. Yan LP, Luo WJ, Xiao XH, Luo TW, Liu H. A meta-analysis: association between Beta-2 adrenergic receptor Arg16Gly polymorphism and asthma in China. Food Sci. Technol [Internet]. 2021 Jul-Sep [cited 2022 Aug 25];41(3):564-9. Available from: https://www.scielo.br/j/cta/a/Vc83TKDG7RWjnCSv9HR6fRG/?lang=en doi: 10.1590/fst.18520.

528. Yancey SW, Klotsman M, Ortega HG, Edwards LD, Anderson WH. Acute and chronic lung function responses to salmeterol and salmeterol plus fluticasone propionate in relation to Arg16Gly beta(2)-adrenergic polymorphisms. Curr Med Res Opin [Internet]. 2009 Apr [cited 2017 Feb 19];25(4):1011-8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19275519/ doi: 10.1185/03007990902805981.

529. Yap HM, Israf DA, Harith HH, Tham CL, Sulaiman MR. Crosstalk between signaling pathways involved in the regulation of airway smooth muscle cell hyperplasia. Front Pharmacol [Internet]. 2019 Oct 9 [cited 2021 Sept 28];10:1148. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31649532/ doi: 10.3389/fphar.2019.01148.

530. Yoshikawa N, Oda A, Yamazaki H, Yamamoto M, Kuribara-Souta A, Uehara M, et al. The influence of glucocorticoid receptor on sex differences of gene expression profile in skeletal muscle. Endocr Res [Internet]. 2021 Aug [cited 2022 Okt 16];46(3):99-113. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33590778/ doi: 10.1080/07435800.2021.1884874.

531. Yousef AA, Mohammad OI, SHUZAN A. Mohammed SA, NADIA L.A Elkhawaga NLA. Beta-2 adrenergic receptor gene polymorphism in Egyptian asthmatic patients. Arab J Lab Med [Internet]. 2018 [cited 2020 Apr 20];43(2):323-35. Available from: https://fmed.stafpu.bu.edu.eg/Biochemistry/61/publications/Shuzan%20Ali%20Mohammed%20Ali_025.pdf

532. Yu X, Wang LW, He Q, Khan K, Chen XY, Li J. Correlation study on β2-adrenergic receptor gene polymorphisms and asthma susceptibility: evidence based on 57 case-control studies. Eur Rev Med Pharmacol Sci [Internet]. 2019 May [cited 2021 Mar 17];23(9):3908-25. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31115019/ doi: 10.26355/eurrev_201905_17820.

533. Zakirova UI, Yusupova GA, Iskanova GK, Yaxyaeva KZ, Tursunbayev AK, Anvarov JA. The importance of polymorphic variants of the B2-adrenoreceptor gene in the formation of bronchopulmonary diseases in children. Am J Med Sci [Internet]. 2022 [cited 2023 Jan 17];12(6):668-72. Available from: http://article.sapub.org/10.5923.j.ajmms.20221206.12.html doi: 10.5923/j.ajmms.20221206.12.

534. Zastrzeżyńska W, Bazan-Socha S, Przybyszowski M, Gawlewicz-Mroczka A, Jakieła B, Plutecka H, et al. Effect of omalizumab on bronchoalveolar lavage matrix metalloproteinases in severe allergic asthma. J Asthma [Internet]. 2022 Jun [cited 2023 Apr 05];59(6):1087-94. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33764254/ doi: 10.1080/02770903.2021.1903917.

535. Zastrzeżyńska W, Przybyszowski M, Bazan-Socha S, Gawlewicz-Mroczka A, Sadowski P, Okoń K, et al. Omalizumab may decrease the thickness of the reticular basement membrane and fibronectin deposit in the bronchial mucosa of severe allergic asthmatics. J Asthma [Internet]. 2020 May [cited 2022 Mar 25];57(5):468-77. Available from:

https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30905217/ doi: 10.1080/02770903.2019.1585872.

536. Zeki AA, Chmiel K, Fiehn O. Statin drug lipophilicity affects airway epithelial distribution: not all statins are created equal. In: American thoracic society 2019 international conference, May 17-22, 2019 - Dallas, TX [Internet]. American Thoracic Society; 2019 [cited 2023 Apr 15]. Available from: https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm-conference.2019.199.1_MeetingAbstracts.A2170 doi: 10.1164/ajrccm-conference.2019.199.1_meetingabstracts.a2170Zeki.

537. Zeki AA, Elbadawi-Sidhu M. Innovations in asthma therapy: is there a role for inhaled statins? Expert Rev Respir Med [Internet]. 2018 Jun [cited 2021 Jul 28];12(6):461-73. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6018057/ doi: 10.1080/17476348.2018.1457437.

538. Zhang H, Wu J, Yu L. Association of Gln27Glu and Arg16Gly polymorphisms in Beta2-adrenergic receptor gene with obesity susceptibility: a meta-analysis. PLoS One [Internet]. 2014 Jun 24 [cited 2022 Jun 12];9(6):e100489. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24960039/ doi: 10.1371/journal.pone.0100489.

539. Zhang J, Dong L. Status and prospects: personalized treatment and biomarker for airway remodeling in asthma. J Thorac Dis [Internet]. 2020 Oct [cited 2021 Apr 10];12(10):6090-101. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33209441/ doi: 10.21037/jtd-20-1024.

540. Zhang QX, Zhang HF, Lu XT, Zhao J, Xu QX. Statins improve asthma symptoms by suppressing inflammation: a meta-analysis based on RCTs. Eur Rev Med Pharmacol Sci [Internet]. 2022 Nov [cited 2023 May 16];26(22):8401-10. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36459023/ doi: 10.26355/eurrev_202211_30376.

541. Zhang W, Zhang Y, Li CW, Jones P, Wang C, Fan Y. Effect of statins on COPD: a meta-analysis of randomized controlled trials. Chest [Internet]. 2017 Dec [cited 2018 Oct 9];152(6):1159-68. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28847550/ doi: 10.1016/j.chest.2017.08.015.

542. Zhang X, Xia T, Lai Z, Zhang Q, Guan Y, Zhong N. Uncontrolled asthma phenotypes defined from parameters using quantitative CT analysis. Eur Radiol [Internet]. 2019 Jun [cited 2021 Sept 16];29(6):2848-58. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30617489/ doi: 10.1007/s00330-018-5913-1.

543. Zhang Y, Tang H, Yuan X, Ran Q, Wang X, Song Q, et al. TGF-β3 promotes MUC5AC hyper-expression by modulating autophagy pathway in airway epithelium. EBioMedicine [Internet]. 2018 Jul [cited 2020 Jan 26];33:242-52. Available from: https://www.thelancet.com/article/S2352-3964(18)30239-1/fulltext doi: 10.1016/j.ebiom.2018.06.032.

544. Zhang YE. Mechanistic insight into contextual TGF-β signaling. Curr Opin Cell Biol [Internet]. 2018 Apr [cited 2019 May 25];51:1-7. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5949236/ doi: 10.1016/j.ceb.2017.10.001.

545. Zhang YY, Xu HZ, Bao XE, Li SX, Wang YS, Chen Y, et al. Detection and clinical significance of a potential mediator of airway remodeling in preschool wheezy children. HK J. Paediatr. (New Series) [Internet]. 2014 [cited 2016 May 25];19:63-70. Available from: https://www.hkjpaed.org/details.asp?id=950&show=12345&artcount=F

546. Zhao S, Zhang W, Nie X. Association of β2-adrenergic receptor gene polymorphisms (rs1042713, rs1042714, rs1042711) with asthma risk: a systematic review and updated meta-analysis. BMC Pulm Med [Internet]. 2019 Nov 7 [cited 2021 Apr 19];19(1). Available from: https://bmcpulmmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12890-019-0962-z#citeas doi: 10.1186/s12890-019-0962-z.

547. Zhu Y, Jing D, Liang H, Li D, Chang Q, Shen M, et al. Vitamin D status and asthma, lung function, and hospitalization among British adults. Front Nutr [Internet]. 2022 Aug 10 [cited 2023 Jan 15];9:954768. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9399919/ doi: 10.3389/fnut.2022.954768.

548. Zhu Z, Guo Y, Shi H, Liu CL, Panganiban RA, Chung W, et al. Shared genetic and experimental links between obesity-related traits and asthma subtypes in UK Biobank. J Allergy Clin Immunol [Internet]. 2020 Feb [cited 2022 Oct 19];145(2):537-49. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7010560/ doi: 10.1016/j.jaci.2019.09.035.

549. Zou Y, Song W, Zhou L, Mao Y, Hong W. House dust mite induces Sonic hedgehog signaling that mediates epithelial-mesenchymal transition in human bronchial epithelial cells. Mol Med Rep [Internet]. 2019 Nov [cited 2021 Apr 10];20(5):4674-82. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31702025/ doi: 10.3892/mmr.2019.10707.

550. Zuurhout MJ, Vijverberg SJ, Raaijmakers JA, Koenderman L, Postma DS, Koppelman GH, et al. Arg16 ADRB2 genotype increases the risk of asthma exacerbation in children with a reported use of long-acting β2-agonists: results of the PACMAN cohort. Pharmacogenomics [Internet]. 2013 Dec [cited 2017 May 5];14(16):1965-71. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24279851/ doi: 10.2217/pgs.13.200.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Качковська ВВ, Ковчун АВ, Бондаркова АМ, Приступа ЛН. Трансформувальний фактор росту-β_1 у хворих на бронхіальну астму: патогенетичні, клінічні та терапевтичні аспекти (огляд літератури та власні результати дослідження). Астма та алергія. 2021;2:34-42. doi: 10.31655/2307-3373-2021-2-34-42.

2. Качковська ВВ, Ковчун АВ, Фадєєва ГА, Приступа ЛН. Gln27Glu та Arg16Gl поліморфізми гена β_2-адренергічного рецептора у хворих на бронхіальну астму і ожиріння. Астма та алергія. 2021;1:40-8. doi: 10.31655/2307-3373-2021-1-40-48.

3. Качковська ВВ. Матриксні металопротеїнази як маркери ремоделювання дихальних шляхів і потенційна терапевтична мішень у хворих на бронхіальну астму. East Ukr Med J [Інтернет]. 2021;9(2):174-88. Доступно на: https://eumj.med.sumdu.edu.ua/index.php/journal/article/view/180 doi: 10.21272/eumj.2021;9(2):174-188.

4. Качковська ВВ. Контроль бронхіальної астми, асоційованої з ожирінням, залежно від віку дебюту та Arg16Gly поліморфізму гена β_2-адренорецептора. Український терапевтичний журнал [Інтернет]. 2021;3:28-34. Доступно на: http://utj.com.ua/article/view/233183 doi: 10.30978/UTJ2021-3-28.

5. Kachkovska VV, Orlovskyi VF. Association between Arg16Gly Polymorphism in the β_2-Adrenergic Receptor Gene and Obesity Risk in Patients with Bronchial Asthma. Open J Genet [Internet]. 2021;11(4):93-101. Available from: https://www.scirp.org/journal/paperinformation?paperid=113374 doi: 10.4236/ojgen.2021.114009.

6. Kachkovska VV, Kovchun AV, Moyseyenko IO, Dudchenko IO, Prystupa LN. Arg16Gly polymorphism in the β_2-adrenoceptor gene in patients with bronchial asthma. Wiad Lek [Internet]. 2021;74(5):1200-3. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34090290/ doi: 10.36740/WLek202105128.

7. Kachkovska VV. Gln27Glu polymorphism in the β_2-adrenergic receptor gene in patients with bronchial asthma. Zaporozhye Medical Journal [Internet]. 2022 Apr 4;24(2):159-62. Available from: http://zmj.zsmu.edu.ua/article/view/239468 doi: 10.14739/2310-1210.2022.2.239468.

8. Kachkovska VV, Prystupa LN, Orlovskyi VF. Arg16Gly polymorphism in the β_2-adrenoceptor gene in patients with bronchial asthma with regard to the age of onset. World Med Biol [Internet]. 2023;1(83):87-90. Available from: https://womab.com.ua/en/smb-2023-01/9678 doi:10.26724/2079-8334-2023-1-83-87-90.

9. Kachkovska V, Kovchun A, Kovchun V, Klisch I, Marchuk O, Dudchenko I, et al. ER22/23EK and TTH111I polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene in patients with bronchial asthma with regard to the age of onset. Georgian Med News [Internet]. 2023 Jan;1(334):94-7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36864800/.

10. Качковська ВВ, Приступа ЛН, Орловський ВФ. Дослідження зв'язку фенотипу бронхіальна астма-ожиріння з ER22/23EK і TTH111I поліморфізмами гена глюкокортикоїдного рецептора. Астма та алергія. 2023; 3:25-31. doi: 10.31655/2307-3373-2023-3-25-31.

11. Качковська ВВ. Клінічна характеристика хворих на бронхіяльну астму, асоційовану із ожирінням, залежно від віку дебюту. Львівський клінічний вісник. 2023;3(43)-4(44):37-44. Доступно на: https://lkv.biz/en/clinical-characteristics-of-patients-with-obesity-associated-

with-bronchial-asthma-depending-on-the-age-of-onset/
doi:10.25040/lkv2023.03-04.037.

12. Качковська ВВ. Вміст вітаміну D у хворих на бронхіальну астму залежно від індексу маси тіла та віку дебюту захворювання. Астма та алергія. 2023;4:38-43. doi: 10.31655/2307-3373-2023-4-38-43.

13. Качковська ВВ, Приступа ЛН. Рівень контролю бронхіальної астми залежно від ER22/23EK і Tth111I поліморфізмів гена глюкокортикоїдного рецептора. 2024. Львівський клінічний вісник, 1(45):8-16. Available from: doi:10.25040/lkv2023.03-04.037.

14. Качковська ВВ. Вміст трансформуючого фактора росту-β_1 у хворих на бронхіальну астму залежно від індексу маси тіла та віку дебюту. ЗКЕМ [Інтернет]. 2023 Груд 19;4:81-7. Доступно на: https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/zdobutky-eks-med/article/view/14302 doi: 10.11603/1811-2471.2023.v.i4.14302.

15. Kachkovska V. Analysis of the association of bronchial asthma clinical course with ER22/23EK and TTH111I polymorphic variants in the glucocorticoid receptor gene. Ukr Sci Med Youth J [Internet]. 2023 Dec 4;142(4):19-27. Available from: https://mmj.nmuofficial.com/index.php/journal/article/view/103 doi: 10.32345/USMYJ.4(142).2023.19-27.

16. Kachkovska V, Kovchun A, Dudchenko I, Prystupa L. Gln27Glu polymorphism in the β_2-adrenoreceptor gene in patients with asthma with regard to the age of onset. East Ukr Med J [Internet]. 2023;11(4):390-7. Available from: https://eumj.med.sumdu.edu.ua/index.php/journal/article/view/394 doi: 10.21272/eumj.2023;11(4):390-397.

17. Kachkovska V. Association between Gln27Glu polymorphism in the β_2 adrenergic receptor gene and obesity risk in patients with early-onset and late-onset bronchial asthma. Georgian Med News [Internet]. 2023 Jul-

Aug;7(340):254-8. Available from: https://www.geomednews.com/Articles/2023/7_8_2023/254-258.pdf

18. Kachkovska VV. ER22/23EK and TTH111I polymorphic variants in the glucocorticoid receptor gene in patients with bronchial asthma. Pol Merkur Lekarski [Internet]. 2023;51(4):398-402. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37756461/ doi: 10.36740/Merkur202304115.

19. Качковська ВВ, Орловський ВФ. Клініко-функціональна характеристика хворих на бронхіальну астму залежно від індексу маси тіла. Запорізький медичний журнал [Інтернет]. 2023 Груд 5;25(6):511-7. Доступно на: http://zmj.zsmu.edu.ua/article/view/291214 doi: 10.14739/2310-1210.2023.6.291214.

20. Качковська ВВ, Приступа ЛН. Вміст матриксної металопротеїнази-1, -9 та тканинного інгібітора матриксних металопротеїназ-1 у хворих на бронхіальну астму й ожиріння. Pathologia [Інтернет]. 2023 Груд 22;20(3):238-42. Доступно на: http://pat.zsmu.edu.ua/article/view/291212 doi: 10.14739/2310-1237.2023.3.291212.

21. Качковська ВВ, Приступа ЛН. Порівняльна оцінка ефективності лікування хворих на бронхіальну астму із ожирінням залежно від віку дебюту. ЗКЕМ [Інтернет]. 2024 Бер 28;1:99-107. Available from: https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/zdobutky-eks-med/article/view/14531 doi: 0.11603/1811-2471.2024.v.i1.14531.

22. Kachkovska V, Kovchun A, Dudchenko I, Prystupa L. Effectiveness of complex treatment of patients with early-onset and late-onset bronchial asthma associated with obesity. East Ukr Med J [Internet]. 2024 Mar 31;12(1):148-59. Available from: https://eumj.med.sumdu.edu.ua/index.php/journal/article/view/479 doi: 10.21272/eumj.2024;12(1):148-159.

23. Kachkovska V, Prystupa L. Clinical course of obesity-associated asthma depending on the Gln27Glu polymorphic variant of the β_2-adrenoreceptor gene, taking into account the age of onset. Art Med [Internet]. 2024 Mar 28;1(29):62-5. Available from: https://art-of-medicine.ifnmu.edu.ua/index.php/aom/article/view/1118 doi: 10.21802/artm.2024.1.29.62.

Опубліковані праці апробаційного характеру:

24. Kmyta V, Bondarkova A, Prystupa L. Influence of ADRβ2 gene polymorphism on the level of bronchial obstruction and body mass index in patients with bronchial asthma. European Respiratory Journal [Internet]. 2016 Sep;48(60):PA1205.Available from: doi: 10.1183/13993003.congress-2016.PA1205.

25. Качковська ВВ, Приступа ЛН. Аналіз асоціації клінічного перебігу бронхіальної астми з Arg16Gly поліморфним варіантом гена β_2-адренорецептора. У: 42 Наукові читання імені О.О. Богомольця. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю [Інтернет]; 2021 трав. 24; Київ. Київ: Національний медичний університет імені О.О. Богомольця; 2021. с. 24. Доступно на: http://ir.librarynmu.com/handle/123456789/2337.

26. Качковська ВВ. Ризик розвитку ожиріння у хворих на ранню та пізню бронхіальну астму залежно від Gln27Glu поліморфізму гена β_2-адренорецептора. In: Biomedical Perspectives IV. Abstract book of International Medical Conference of Students, Postgraduates, and Young Scientists [Internet]; 2024 Apr 24-25; Sumy. Sumy: Sumy State University; 2021. p. 54. Available from: https://med.sumdu.edu.ua/wp-content/uploads/2024/05/Biomedical-Perspectives-IV-Abstract-book-2024.pdf.

27. Качковська ВВ, Самодай ВО. ER22/23EK і Tth111I поліморфізми гена глюкокортикоїдного рецептора у хворих на бронхіальну астму. У: Алексєєв ОГ, редактор. Тези за матеріалами XVI

Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених «Актуальні питання клінічної медицини»; 24-25 лист. 2022 [Інтернет]; Запоріжжя. Запоріжжя: ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»; 2022. с. 68-9. Доступно на: http://ir.nuozu.edu.ua:8080/bitstream/lib/4517/1/%D0%97%D0%B1%D1%96%D1%80%D0%BA%D0%B0%20%D1%82%D0%B5%D0%B7%D1%96%D0%B2%202022.pdf.

28. Качковська ВВ. Частота Arg16Gly поліморфізму гена β_2-адренорецептора у хворих на бронхіальну астму. У: Фадєєнко ГД, редактор. Щорічні терапевтичні читання. Неінфекційні захворювання: профілактика та зміцнення здоров'я в Україні. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю; 22-23 квіт. 2021 [Інтернет]; Харків. Харків: ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України»; 2021. С. 63. Доступно на: https://therapy.org.ua/files/tezu_22_04_2021.pdf.

29. Качковська ВВ, Левковський ВВ. Зв'язок Gln27Glu поліморфізму гена β_2-адренорецептора із ризиком розвитку ожиріння у хворих на бронхіальну астму. У: Алексєєв ОГ, редактор. Тези за матеріалами XVI Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених «Актуальні питання клінічної медицини»; 24-25 лист. 2022. [Інтернет]; Запоріжжя. Запоріжжя: ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»; 2022. с. 69-70. Доступно на: http://ir.nuozu.edu.ua:8080/bitstream/lib/4517/1/%D0%97%D0%B1%D1%96%D1%80%D0%BA%D0%B0%20%D1%82%D0%B5%D0%B7%D1%96%D0%B2%202022.pdf.

30. Bondarkova A, Kachkovska V, Kovchun A, Prystupa L. The course of COVID-19 in patients with asthma depends on Gln27Glu ADRβ_2 gene polymorphism. Eur Respir J [Internet]. 2022;60(suppl 66):1143. Available from: https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2022.1143.

31. Kachkovska V. The risk of asthma developing depending on Arg16Gly β_2-adrenoceptor gene polymorphism in the Ukrainian population. Poster session presented at: EAACI Hybrid Congress 2022 [Internet]; 2022 Jul. 1-3; Prague, Czech Republic. Available from: https://services.y-congress.com/congress/players-proto/cyim.congress.meta.player/standalone.html?mGuid=0af8c9e6-3731-4614-9e43-7efc540f042c.

32. Kachkovska V, Kovchun A, Prystupa L. ER22/23EK and Tth111I polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene among asthma patients~with regard to the age of onset. Eur Respir J [Internet]. 2022;60(suppl 66):692. Available from: https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2022.692.

33. Kachkovska V, Kovchun A, Prystupa L. The link between the Gln27Glu polymorphism of the β_2-adrenoceptor gene and the severity of the asthma course. Eur Respir J [Internet]. 2023;62(suppl 67): PA2317. Available from: https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2023.PA2317.

34. Kachkovska V. The control of asthma in association with body mass index and the age of asthma onset. Eur Respir J [Internet]. 2023;62(suppl 67): PA3654. Available from: https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2023.PA3654.

35. Kovchun A, Kachkovska V, Prystupa L. The role of Gln27Glu polymorphism of the β_2-adrenoreceptor gene in asthma development. Eur Respir J [Internet]. 2023;62(suppl 67):PA4411. Available from:https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2023. PA4411.

36. Качковська ВВ. Зв’язок Gln27Glu поліморфізму гена β_2-адренорецептора з контролем бронхіальної астми. In: Solving Scientific Problems. XIV International scientific and practical conference [Internet]; 2024 Mar 13-15; Copenhagen, Denmark. Copenhagen, Denmark: International Scientific Unity; 2024. p. 87-8. Available from: https://isu-

conference.com/arkhiv/solving-scientific-problems-using-innovative-concepts/.

37. Качковська ВВ. Контроль бронхіальної астми залежно від ARG16GLY поліморфізму гена β_2-адренорецептора. In: Quality management in education and industry: experience, problems and prospects. Abstracts of XI International Scientific and Practical Conference [Internet]; 2024 Mar 18-20; Florence, Italy. Florence, Italy: European Conference. p. 174. Available from: https://eu-conf.com/events/quality-management-in-education-and-industry-experience-problems-and-prospects/.

38. Качковська ВВ. Контроль ранньої та пізньої бронхіальної астми залежно від Arg16Gly поліморфізму гена β_2-адренорецептора. In: Global achievements and current trends in the development of science. Abstracts of X International Scientific and Practical Conference [Internet]; 2024 Mar 11-13; Sofia, Bulgaria. Sofia, Bulgaria: European Conference; 2024. p. 135-6. Available from: https://eu-conf.com/en/events/global-achievements-and-current-trends-in-the-development-of-science/.

39. Качковська ВВ. Arg16Gly поліморфізму гена β_2-адренорецептора та контроль бронхіальної астми. In: Problems and prospects of modern science and education. Proceedings of the X International Scientific and Practical Conference [Internet]; 2024 Mar 12-15; Stockholm, Sweden. Stockholm, Sweden: International Science Group; 2024. p. 177-8. Available from: https://isg-konf.com/uk/problems-and-prospects-of-modern-science-and-education/.

40. Власенко Ю, Ковчун А, Приступа Л, Дудченко І, Ковчун В, Качковська В. Рівень матриксної металопротеїнази-1, -9 і тканинного інгібітора матриксних металопротеїназ-1 у пацієнтів з астмою та ожирінням. In: Biomedical Perspectives IV. Abstract book of International Medical Conference of Students, Postgraduates, and Young Scientists [Internet]; 2024 Apr 24-25; Sumy. Sumy: Sumy State University. p. 39. Available from: https://med.sumdu.edu.ua/wp-

content/uploads/2024/05/Biomedical-Perspectives-IV-Abstract-book-2024.pdf.

41. Захарова МВ, Щербина ЮО, Качковська ВВ, Ковчун АВ, Дудченко ІО, Дудченко ЄС. Рівень трансформуючого фактора росту-β_1 залежно від індексу маси тіла та віку дебюту бронхіальної астми. In: Biomedical Perspectives IV. Abstract book of International Medical Conference of Students, Postgraduates, and Young Scientists [Internet]; 2024 Apr 24-25; Sumy. Sumy: Sumy State University; 2021. p. 49. Available from: https://med.sumdu.edu.ua/wp-content/uploads/2024/05/Biomedical-Perspectives-IV-Abstract-book-2024.pdf.

42. Кривогуз А, Ковчун А, Дудченко І, Приступа Л, Качковська В. Асоціація рівнів вітаміну D із перебігом бронхіальної астми. In: Biomedical Perspectives IV. Abstract book of International Medical Conference of Students, Postgraduates, and Young Scientists [Internet]; 2024 Apr 24-25; Sumy. Sumy: Sumy State University; 2021. p. 60. Available from: https://med.sumdu.edu.ua/wp-content/uploads/2024/05/Biomedical-Perspectives-IV-Abstract-book-2024.pdf .

Друковані праці, що додатково відображають наукові результати дисертації:

43. Качковська ВВ, Приступа ЛН, Ковчун АВ, Дудченко ІО, автори; Сумський державний університет, власник майнових прав. Вміст вітаміну D у крові залежно від тяжкості перебігу бронхіальної астми та віку дебюту. Свідоцтво України про реєстрацію авторського права на твір № 126229. 2024 Трав 7.

44. Качковська ВВ, Приступа ЛН, Ковчун АВ, Дудченко ІО, автори; Сумський державний університет, власник майнових прав. Вміст трансформуючого фактора росту-β_1 у хворих на бронхіальну астму залежно від тривалості перебігу та віку. Свідоцтво України про реєстрацію авторського права на твір № 126230. 2024 Трав 7.

ДОДАТОК 2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Директор КНП
«Міська поліклініка №3»
Чернівецької міської ради
_____ Василь БОЙКО
«29» березня 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: прогнозування ризику виникнення бронхіальної астми з урахуванням віку дебюту залежно від ER22/23EK і Tth111I поліморфізмів гена глюкокортикоїдного рецептора.

2. Установа-розробник, автор: Сумський державний університет, навчально-науковий медичний інститут, 40000, м. Суми, вул. Харківська, 116. Автори: Качковська В., Ковчун А., Ковчун В. і ін.

3. Джерело інформації: Kachkovska V., Kovchun A., Kovchun V. et al. ER22/23EK and Tth111I polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene in patients with bronchial asthma with regard to the age of onset // Georgian Med. News. – 2023. – №1(334). – P. 94 – 97.

4. Впроваджено: КНП «Міська поліклініка №3» Чернівецької міської ради

5. Термін впровадження: з 02 жовтня 2023 р. по березня 2024 р.

6. Загальна кількість спостережень: 30

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації:

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Ефективність ранньої діагностики	75-80%	80%
Ефективність прогнозування	75-80%	73,3%

8. Зауваження, пропозиції: немає

Відповідальний за впровадження:
завідувач відділення сімейної медицини
КНП «Міська поліклініка №3»
Чернівецької міської ради
«29» березня 2024 р.

Наталія МАНЮК

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Директор КНП
«Міська поліклініка №3»
Чернівецької міської ради
Василь БОЙКО
«15» квітня 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: прогнозування ризику виникнення бронхіальної астми з урахуванням віку дебюту залежно від Gln27Glu поліморфізму β_2-адренорецептора.

2. Установа-розробник, автор: Сумський державний університет, навчально-науковий медичний інститут, 40000, м. Суми, вул. Харківська, 116. Автори: Качковська В., Ковчун А., Дудченко І., Приступа Л.

3. Джерела інформації:

Kachkovska V, Kovchun A, Dudchenko I, Prystupa L. Gln27Glu polymorphism in the β_2-adrenoreceptor gene in patients with asthma with regard to the age of onset // East. Ukr. Med. J. – 2023. –11(4). – 390 – 397.

Kachkovska, V. V. Gln27Glu polymorphism in the β_2-adrenergic receptor gene in patients with bronchial asthma // Zaporozhye medical Journal. – 2022. – *24*(2). – P. 159 – 162.

4. Впроваджено: КНП «Міська поліклініка №3» Чернівецької міської ради

5. Термін впровадження: з 03.01.2024 р. по 15.04.2024 р.

6. Загальна кількість спостережень: 35

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації:

Показники	За даними	
	Розробників	Установи, яка проводила впровадження
Ефективність ранньої діагностики	75-80%	80%
Ефективність прогнозування	75-80%	75,3%

8. Зауваження, пропозиції: немає

Відповідальний за впровадження:
завідувач відділення сімейної медицини
КНП «Міська поліклініка №3»
Чернівецької міської ради
«15» квітня 2024 р.

Наталія МАНЮК

ЗАТВЕРДЖУЮ

Медичний директор ОКНП
«Чернівецька обласна клінічна лікарня»

_____ Ольга СНІГУРЯК

_____ 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: прогнозування ризику виникнення бронхіальної астми з урахуванням віку дебюту та індексу маси тіла залежно від ER22/23EK і Tth111I поліморфізмів гена глюкокортикоїдного рецептора.

2. Установа-розробник, автор: Сумський державний університет, навчально-науковий медичний інститут, 40000, м. Суми, вул. Харківська, 116. Автори: проф. Приступа Л.Н., проф. Орловський В.Ф., к. мед. н., доцент кафедри внутрішньої медицини з центром респіраторної медицини Качковська В.В.

3. Джерело інформації: Качковська В.В., Приступа Л. Н., Орловський В. Ф. Дослідження зв'язку фенотипу бронхіальна астма-ожиріння з ER22/23EK і Tth111I поліморфізмами гена глюкокортикоїдного рецептора // Астма та алергія. – 2023. – №3. – С. 25 – 31.

4. Впроваджено: в пульмонологічному відділенні ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня»

5. Термін впровадження: з 02 жовтня 2023 р. по 04 березня 2024 р.

6. Загальна кількість спостережень: 15

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації: удосконалення прогнозування виникнення бронхіальної астми з урахуванням віку дебюту

8. Зауваження, пропозиції: зауважень немає. Рекомендовано продовжити використання даних результатів щодо можливості прогнозування виникнення бронхіальної астми в клінічній практиці.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач пульмонологічного відділення
ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня»,
д.мед.н., професор Світлана КОВАЛЕНКО

ЗАТВЕРДЖУЮ

Медичний директор ОКНП
«Чернівецька обласна клінічна лікарня»

_____ Ольга СНІГУРЯК

_____ 04 вересня 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** прогнозування ризику виникнення бронхіальної астми залежно від Gln27Glu поліморфізму гена β_2-адренорецептора.
2. **Установа-розробник:** Сумський державний університет, навчально-науковий медичний інститут, 40000, м. Суми, вул. Харківська, 116; к. мед. н., доцент кафедри внутрішньої медицини з центром респіраторної медицини Качковська Владислава Володимирівна.
2. **Джерело інформації:** Kachkovska, V. V. (2022). Gln27Glu polymorphism in the β_2-adrenergic receptor gene in patients with bronchial asthma. Zaporozhye medical Journal, *24*(2), 159–162.
3. **Впроваджено:** в підрозділі пульмонології ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня»
4. **Термін впровадження:** з 05 вересня 2022 р. по 04 вересня 2023 р.
5. **Загальна кількість спостережень:** 12
6. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації:** удосконалення прогнозування виникнення бронхіальної астми
7. **Зауваження, пропозиції:** рекомедовано продовжити впровадження даних результатів в клінічній практиці

Відповідальна за впровадження:

Начальник підрозділу пульмонології
ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня»,
д.мед.н., професор Світлана КОВАЛЕНКО

«ЗАТВЕРДЖЕНО»
Директор ВП «Лікарня Святого Пантелеймона»
КНП «1 територіальне медичне об'єднання м. Львова»
_____ Ю.І. ГОЛИК
"__" _____ 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи в клінічну практику

1. **Пропозиція для впровадження:** дослідження вмісту трасформуючого фактора росту-β_1 у хворих на бронхіальну астму залежно від індексу маси тіла та віку дебюту як важливого маркера ремоделювання з метою модифікації лікування.
2. **Установа-розробник, автор:** Сумський державний університет, навчально-науковий медичний інститут, 40000, м. Суми, вул. Харківська, 116. Автор: Качковська В.В.
3. **Джерело інформації:** Качковська В. В. (2023). Вміст трасформуючого фактора росту-β_1 у хворих на бронхіальну астму залежно від індексу маси тіла та віку дебюту // Здобутки клінічної і експериментальної медицини, (4), 81 – 87. https://doi.org/10.11603/1811-2471.2023.v.i4.14302
4. **Впроваджено** в центр терапії ВП «Лікарня Святого Пантелеймона» КНП «1 територіальне медичне об'єднання м. Львова».
5. **Термін впровадження:** з 04.01.2024 р. по 06.03.2024 р.
6. **Загальна кількість спостережень: 40.**
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації:** удосконалення оцінки активності процесів ремоделювання дихальних шляхів у хворих на бронхіальну астму з урахуванням індексу маси тіла та віку дебюту.
8. **Зауваження і пропозиції:** немає.

"06" березня 2024 р.

Відповідальні за впровадження:

Завідувач центру терапії
ВП «Лікарня Святого Пантелеймона»
КНП «1 територіальне медичне об'єднання м. Львова» _____ М.І. САЙКО

Завідувач кафедри терапії №1,
медичної діагностики та гематології
і трансфузіології ФПДО Львівського
національного медичного університету
імені Данила Галицького
д.мед.н., професор _____ С.Я. СКЛЯРОВ

«ЗАТВЕРДЖЕНО»
Директор ВП «Лікарня Святого Пантелеймона»
КНП «1 територіальне медичне об'єднання м. Львова»
_____ Ю.І. ГОЛИК
"06" березня 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи в клінічну практику

1. Пропозиція для впровадження: дослідження металопротеолітичної активності та вмісту тканинного інгібітора матриксних металопротеїназ-1 у хворих на бронхіальну астму із ожирінням залежно від віку дебюту з метою розробки методів диференційованого лікування.

2. Установа-розробник, автор: Сумський державний університет, навчально-науковий медичний інститут, 40000, м. Суми, вул. Харківська, 116. Автор: Качковська В.В.

3. Джерело інформації: Качковська В.В., Приступа Л.Н. Вміст матриксної металопротеїнази-1, -9 та тканинного інгібітора матриксних металопротеїназ-1 у хворих на бронхіальну астму й ожиріння // Патологія. – 2023. – Т. 20, № 3(59). – С. 238-242.

4. Впроваджено в центр терапії ВП «Лікарня Святого Пантелеймона» КНП «1 територіальне медичне об'єднання м. Львова».

5. Термін впровадження: з 04.01.2024 р. по 06.03.2024 р.

6. Загальна кількість спостережень: 40.

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації: диференційована оцінка маркерів ремоделювання дихальних шляхів у хворих на ранню та пізню бронхіальну астму з ожирінням з метою своєчасної модифікації лікування.

8. Зауваження і пропозиції: немає.

"06" березня 2024 р.

Відповідальні за впровадження:

Завідувач центру терапії
ВП «Лікарня Святого Пантелеймона»
КНП «1 територіальне медичне об'єднання м. Львова» _____ М.І. САЙКО

Завідувач кафедри терапії №1,
медичної діагностики та гематології
і трансфузіології ФПДО Львівського
національного медичного університету
імені Данила Галицького
д.мед.н., професор _____ Є.Я. СКЛЯРОВ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Директор
КНП «Міська лікарня №1» ЗМР
Анастасія САРЖЕВСЬКА

«06» березня 2024 р.

АКТ
про впровадження в практику охорони здоров'я
матеріалів наукових досліджень

1. **Найменування пропозиції для впровадження**: прогнозування ризику виникнення ранньої та пізньої бронхіальної астми з урахуванням віку дебюту та індексу маси тіла залежно від ER22/23EK і Tth111I поліморфізмів гена глюкокортикоїдного рецептора та Gln27Glu поліморфізму гена β2-адренорецептора.

2. **Установа- розробник**: Сумський державний університет, навчально-науковий медичний інститут, 40000, м. Суми, вул. Харківська, 116. Автори: проф. Приступа Л.Н., проф. Орловський В.Ф., к. мед. н., доцент кафедри внутрішньої медицини з центром респіраторної медицини Качковська В.В.

3. **Джерело інформації:**
Качковська В.В., Приступа Л. Н., Орловський В. Ф. Дослідження зв'язку фенотипу бронхіальна астма-ожиріння з ER22/23EK і Tth111I поліморфізмами гена глюкокортикоїдного рецептора // Астма та алергія. – 2023. – №3. – С. 25 – 31.
Kachkovska V. V. Gln27Glu polymorphism in the β2-adrenergic receptor gene in patients with bronchial asthma // Zaporozhye medical Journal. – 2022. –24(2). – P. 159–162.

4. **Впровадження** за 2023-24 роки в Комунальне некомерційне підприємство «Міська лікарня №1» Запорізької міської ради

5. **Строки впровадження** 01 жовтня 2023 р. по 05 березня 2024 р.

6. **Загальна кількість** спостережень – 9 спостережень.

7. **Ефективність впровадження** згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п. 3): удосконалення прогнозування виникнення бронхіальної астми з урахуванням віку дебюту та маси тіла.

8. **Зауваження і пропозиції**: Рекомендовано впровадити в клінічну практику.

«06» березня 2024 р.

Відповідальний за впровадження:
завідувачка терапевтичним відділенням Наталія ПРИХОДЬКО

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Директор
КНП «Міська лікарня №1» ЗМР
Анастасія САРЖЕВСЬКА

«08» березня 2024 р.

АКТ
про впровадження в практику охорони здоров'я
матеріалів наукових досліджень

1. **Найменування пропозиції для впровадження**: дослідження вмісту вітаміну D у хворих на бронхіальну астму залежно від віку дебюту та індексу маси тіла з метою індивідуалізації лікування на підставі отриманих результатів.

2. **Установа- розробник**: Сумський державний університет, навчально-науковий медичний інститут, 40000, м. Суми, вул. Харківська, 116. Автор: Качковська В.В.

3. **Джерело інформації:**
Качковська В.В. Вміст вітаміну D у хворих на бронхіальну астму залежно від індексу маси тіла та віку дебюту // Астма та Алергія. – 2023. – №4. – С. 38 – 43.

4. **Впровадження** за 2023 рік в Комунальне некомерційне підприємство «Міська лікарня №1» Запорізької міської ради

5. **Строки впровадження** з 04.01.2024 р. по 07.03.2024 р.

6. **Загальна кількість** спостережень – 18 спостережень.

7. **Ефективність впровадження** згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п. 3): диференційована оцінка вмісту вітаміну D дозволяє своєчасно ліквідувати його недостатність/дефіцит, що є обтяжливим чинником перебігу та контролю ранньої та пізньої бронхіальної астми, асоційованої із ожирінням.

8. **Зауваження і пропозиції**: Рекомендовано впровадити в клінічну практику.

«08» березня 2024 р.

Відповідальний за впровадження:
завідувачка терапевтичним відділенням Наталія ПРИХОДЬКО

ЗАТВЕРДЖУЮ

Генеральний директор (головний лікар)
Комунального некомерційного підприємства
«Тернопільська обласна клінічна лікарня»
Тернопільської обласної ради
ЛІХАР

19 березня 2024 р.

1. Пропозиція для впровадження: прогнозування ризику виникнення бронхіальної астми з урахуванням віку дебюту залежно від Gln27Glu поліморфізму β_2-адренорецептора.

2. Установа-розробник, автор: Сумський державний університет, навчально-науковий медичний інститут, 40000, м. Суми, вул. Харківська, 116. Автори: Качковська В., Ковчун А., Дудченко І., Приступа Л.

3. Джерела інформації:

Kachkovska V, Kovchun A, Dudchenko I, Prystupa L. Gln27Glu polymorphism in the β_2-adrenoreceptor gene in patients with asthma with regard to the age of onset // East. Ukr. Med. J. – 2023. –11(4). – 390 – 397.

Kachkovska, V. V. Gln27Glu polymorphism in the β_2-adrenergic receptor gene in patients with bronchial asthma // Zaporozhye medical Journal. – 2022. – 24(2). – P. 159 – 162.

4. Впроваджено: у пульмонологічному відділенні КНП «Тернопільська обласна клінічна лікарня» ТОР

5. Термін впровадження: з 03.01.2024 р. по 18.03.2024 р.

6. Загальна кількість спостережень: 84

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації: удосконалення прогнозування виникнення бронхіальної астми з урахуванням віку дебюту.

8. Зауваження і пропозиції: Зауважень немає. Рекомендовано впровадження в клінічну практику.

Відповідальний за впровадження:

Завідувачка пульмонологічного відділення
КНП «Тернопільська обласна клінічна лікарня» ТОР Луб'янська З. А.

ЗАТВЕРДЖУЮ

Генеральний директор (головний лікар)
Комунального некомерційного підприємства
«Тернопільська обласна клінічна лікарня»
Тернопільської обласної ради
Василь ЛЯХАР

березня 2024 р.

1. Пропозиція для впровадження: вивчення вмісту маркерів ремоделювання: матриксної металопротеїнази-1, -9 та тканинного інгібітора матриксних металопротеїназ-1 у хворих на бронхіальну астму й ожиріння залежно від віку дебюту, як прогностичних чинників тяжкості перебігу та рівня контролю, і, як таргетних для покращання контролю.

2. Установа-розробник, автор: Сумський державний університет, навчально-науковий медичний інститут, 40000, м. Суми, вул. Харківська, 116. Автори: Качковська В.В., Приступа Л.Н.

3. Джерело інформації: Качковська В.В., Приступа Л.Н. Вміст матриксної металопротеїнази-1, -9 та тканинного інгібітора матриксних металопротеїназ-1 у хворих на бронхіальну астму й ожиріння // Патологія. – 2023. – Т. 20, № 3(59). – С. 238 – 242.

4. Впроваджено: у пульмонологічному відділенні КНП «Тернопільська обласна клінічна лікарня» ТОР

5. Термін впровадження: з 03.01.2024 р. по 18.03.2024 р.

6. Загальна кількість спостережень: 34

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації: вивчення вмісту маркерів ремоделювання у хворих на бронхіальну астму й ожиріння залежно від віку дебюту є прогностичним чинником тяжкості перебігу і таргетним чинником для покращання контролю.

8. Зауваження і пропозиції: Зауважень немає. Рекомендовано продовжити впровадження в клінічну практику.

Відповідальний за впровадження:

Завідувачка пульмонологічного відділення
КНП «Тернопільська обласна клінічна лікарня» ТОР Луб'янська З. А.

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор КНП «Центральна міська клінічна лікарня» СМР
Домінас В.М.

26.08.2024

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи в клінічну практику

1. **Пропозиція для впровадження:** порівняльне дослідження клінічної ефективності аторвастатину та вітаміну D у хворих на бронхіальну астму із ожирінням залежно від віку дебюту
2. **Установа-розробник, автор:** Сумський державний університет, навчально-науковий медичний інститут, 40000, м. Суми, вул. Харківська, 116. Автор: Качковська В.В.
3. **Джерело інформації:**

Качковська ВВ, Приступа ЛН. Порівняльна оцінка ефективності лікування хворих на бронхіальну астму із ожирінням залежно від віку дебюту. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2024. – №1. – С. 99 – 107.

Kachkovska V, Kovchun A, Dudchenko I, Prystupa L. Effectiveness of complex treatment of patients with early-onset and late-onset bronchial asthma associated with obesity // East. Ukr. Med. J. – 2024. – T. 12, № 1. – P. 148 –59.

4. **Впроваджено** в пульмонологічному відділенні.
5. **Термін впровадження:** з 11.04.2024 р. по 26.08.2024 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 21
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації:** Підвищення рівня контролю та покращення показників ФЗД.
8. **Зауваження і пропозиції:** Зауважень немає. Рекомендовано продовжити застосування аторвастатину 10 мг на добу хворим на пізню бронхіальну астму із ожирінням та вітаміну D у дозі 4000 Од на добу хворим на ранню бронхіальну астму з ожирінням в клінічній практиці.

Відповідальний за впровадження:
Завідувачка пульмонологічного відділення
КНП «ЦМКЛ» СМР Гайворонська О.Г.

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор КНП «Центральна міська клінічна лікарня» СМР
Домінас В.М.
29/08.2024

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи в клінічну практику

1. **Пропозиція для впровадження:** порівняльне дослідження клінічної ефективності аторвастатину та вітаміну D у хворих на бронхіальну астму із ожирінням залежно від віку дебюту
2. **Установа-розробник, автор:** Сумський державний університет, навчально-науковий медичний інститут, 40000, м. Суми, вул. Харківська, 116. Автор: Качковська В.В.
3. **Джерело інформації:**

Качковська ВВ, Приступа ЛН. Порівняльна оцінка ефективності лікування хворих на бронхіальну астму із ожирінням залежно від віку дебюту. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2024. – №1. – С. 99 – 107.

Kachkovska V, Kovchun A, Dudchenko I, Prystupa L. Effectiveness of complex treatment of patients with early-onset and late-onset bronchial asthma associated with obesity // East. Ukr. Med. J. – 2024. – Т. 12, № 1. – P. 148 –59.

4. **Впроваджено:** в паліативному відділенні з терапевтичними ліжками
5. **Термін впровадження:** з 10.04.2024 р. по 29.08.2024 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 18.
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації:** Підвищення рівня контролю та покращення показників функції зовнішнього дихання.
8. **Зауваження і пропозиції:** Зауважень немає. Рекомендовано продовжити застосування аторвастатину 10 мг на добу хворим на пізню бронхіальну астму із ожирінням та вітаміну D у дозі 4000 Од на добу хворим на ранню бронхіальну астму з ожирінням в клінічній практиці.

Відповідальний за впровадження:
Завідувач паліативного відділення з терапевтичними ліжками
КНП «ЦМКЛ» СМР Безсмертна Р.В.

ЗАТВЕРДЖУЮ
Директор КНП «Клінічна лікарня
Святого Пантелеймона» СМР
Моцонуєв В.І.
_____
28.08.2024

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи в клінічну практику

1. **Пропозиція для впровадження:** порівняльне дослідження клінічної ефективності аторвастатину та вітаміну D у хворих на бронхіальну астму із ожирінням залежно від віку дебюту
2. **Установа-розробник, автор:** Сумський державний університет, навчально-науковий медичний інститут, 40000, м. Суми, вул. Харківська, 116. Автор: Качковська В.В.
3. **Джерело інформації:**

Качковська ВВ, Приступа ЛН. Порівняльна оцінка ефективності лікування хворих на бронхіальну астму із ожирінням залежно від віку дебюту. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2024. – №1. – С. 99 – 107.

Kachkovska V, Kovchun A, Dudchenko I, Prystupa L. Effectiveness of complex treatment of patients with early-onset and late-onset bronchial asthma associated with obesity // East. Ukr. Med. J. – 2024. – T. 12, № 1. – P. 148 –59.

4. **Впроваджено:** в загальнотерапевтичне відділення
5. **Термін впровадження:** з 10.04.2024 р. по 28.08.2024 р.
6. **Загальна кількість спостережень: 16**
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації:** Додавання аторвастатину 10 мг на добу до базисної терапії хворих на пізню бронхіальну астму із ожирінням та вітаміну D у дозі 4000 Од на добу хворим на ранню бронхіальну астму підвищувало ефективність лікування.
8. **Зауваження і пропозиції:** Зауважень немає. Рекомендовано продовжити впровадження в клінічну практику.

Відповідальний за впровадження:
Завідувачка загальнотерапевтичного відділення — в.о. Артюшенко А.В. Чернявець Ю.Л.

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор КНП «Сумська міська клінічна лікарня №5» СМР
Леонід БОНДАРЕНКО
22.08.2024

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи в клінічну практику

1. **Пропозиція для впровадження:** порівняльне дослідження клінічної ефективності аторвастатину та вітаміну D у хворих на бронхіальну астму із ожирінням залежно від віку дебюту
2. **Установа-розробник, автор:** Сумський державний університет, навчально-науковий медичний інститут, 40000, м. Суми, вул. Харківська, 116. Автор: Качковська В.В.
3. **Джерело інформації:**

Качковська ВВ, Приступа ЛН. Порівняльна оцінка ефективності лікування хворих на бронхіальну астму із ожирінням залежно від віку дебюту. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2024. – №1. – С. 99 – 107.

Kachkovska V, Kovchun A, Dudchenko I, Prystupa L. Effectiveness of complex treatment of patients with early-onset and late-onset bronchial asthma associated with obesity // East. Ukr. Med. J. – 2024. – T. 12, № 1. – P. 148 –59.

4. **Впроваджено:** в терапевтичному відділенні
5. **Термін впровадження:** з 09 квітня 2024 р. по 27 серпня 2024 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 24 хворих на бронхіальну астму.
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації:** Додавання аторвастатину та вітаміну D до базисної терапії підвищувало рівень контролю та функцію зовнішнього дихання у хворих на бронхіальну астму із ожирінням.
8. **Зауваження, пропозиції:** рекомендовано до клінічного застосування додавання аторвастатину 10 мг на добу до базисної терапії хворих на пізню бронхіальну астму із ожирінням, вітаміну D у дозі 4000 Од на добу – хворим на ранню бронхіальну астму з ожирінням. Зауважень немає.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач терапевтичного відділення Світлана ШКУРКО

Заступник директора з медичної частини Тетяна ТКАЧ

ЗАТВЕРДЖУЮ
Директор КНП СОР
«Сумська ~~обласна~~ клінічна лікарня»
Ю.В. [illegible]
_____ 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
матеріалів дисертаційної роботи в клінічну практику

1. Пропозиція для впровадження: порівняльне дослідження клінічної ефективності аторвастатину та вітаміну D у хворих на бронхіальну астму із ожирінням залежно від віку дебюту
2. Установа-розробник, автор: Сумський державний університет, навчально-науковий медичний інститут, 40000, м. Суми, вул. Харківська, 116. Автор: Качковська В.В.
3. Джерело інформації:
   Качковська ВВ, Приступа ЛН. Порівняльна оцінка ефективності лікування хворих на бронхіальну астму із ожирінням залежно від віку дебюту. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2024. – №1. – С. 99 – 107.
   Kachkovska V, Kovchun A, Dudchenko I, Prystupa L. Effectiveness of complex treatment of patients with early-onset and late-onset bronchial asthma associated with obesity // East. Ukr. Med. J. – 2024. – T. 12, № 1. – P. 148 –59.
4. Впроваджено: пульмонологічне відділення
5. Термін впровадження: з 09.04.2024 р. по 27.08.2024 р.
6. Загальна кількість спостережень: 32 хворих на бронхіальну астму із ожирінням.
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними у джерелі інформації: Підвищення ефективності лікування хворих на бронхіальну астму із ожирінням.
8. Зауваження і пропозиції: Зауважень немає. Рекомендовано продовжити впровадження в клінічну практику.

Відповідальний за впровадження:
завідувачка пульмонологічного відділення КНП СОР
«Сумська обласна клінічна лікарня» Чередніченко Н.А.

ЗАТВЕРДЖУЮ
Проректор закладу вищої освіти Буковинського державного медичного університету
Володимир ХОДОРОВСЬКИЙ
«___» _____ 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до навчального процесу

1. **Назва пропозиції для впровадження:** прогнозування ризику виникнення бронхіальної астми залежно від Gln27Glu поліморфізму гена β_2-адренорецептора.
2. **Установа-розробник:** Сумський державний університет, навчально-науковий медичний інститут, 40000, м. Суми, вул. Харківська, 116; к. мед. н., доцент Качковська Владислава Володимирівна.
3. **Джерело інформації:** Kachkovska, V. V. (2022). Gln27Glu polymorphism in the β_2-adrenergic receptor gene in patients with bronchial asthma. Zaporozhye medical Journal, 24(2), 159–162.
1. **Впроваджено** на кафедрі внутрішньої медицини Буковинського державного медичного університету (протокол №7 від «24» травня 2023р.).
2. **Результати впровадження:** використання результатів дослідження Качковської Владислави Володимирівни в навчальний процес дозволять поглибити знання студентів і лікарів-інтернів щодо можливостей прогнозування розвитку бронхіальної астми з урахуванням Gln27Glu поліморфізму гена β_2-адренорецепторів.
3. **Термін впровадження:** з 23 травня 2022 р. по 20 жовтня 2023 р.
4. **Зауваження і пропозиції:** рекомендовано продовжити застосування результатів даного дослідження в навчальному процесі

Відповідальна за впровадження: доцент закладу вищої освіти кафедри внутрішньої медицини Телекі Яна Михайлівна

Завідувач кафедри внутрішньої медицини
Буковинського державного медичного університету
д. мед. н., професор Олександр ФЕДІВ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Проректор закладу вищої освіти
з науково-педагогічної роботи
Буковинського державного
медичного університету
к.мед.н. _____ Володимир ХОДОРОВСЬКИЙ
«_05_» ____03_____ 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до навчального процесу

1. Пропозиція для впровадження: прогнозування ризику виникнення бронхіальної астми з урахуванням віку дебюту залежно від ER22/23EK і Tth111I поліморфізмів гена глюкокортикоїдного рецептора.

2. Установа-розробник, автор: Сумський державний університет, навчально-науковий медичний інститут, 40000, м. Суми, вул. Харківська, 116. Автори: Качковська В., Ковчун А., Ковчун В. і ін.

3. Джерело інформації: Kachkovska V, Kovchun A, Kovchun V et al. ER22/23EK and Tth111I polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene in patients with bronchial asthma with regard to the age of onset // Georgian Med. News. – 2023. – №1(334). – P. 94 – 97.

4. Базова установа, яка провадить дослідження: кафедра сімейної медицини Буковинського державного медичного університету МОЗ України.

5. Результати впровадження: використання результатів даного дослідження в навчальному процесі дозволять поглибити знання студентів і лікарів-інтернів щодо можливостей диференційованого прогнозування розвитку бронхіальної астми з урахуванням віку дебюту залежно від ER22/23EK і Tth111I поліморфізмів гена глюкокортикоїдного рецептора.

6. Термін впровадження: з 02 жовтня 2023 р. по 11 березня 2024 р.

7. **Форма впровадження**: у наукову роботу (застосування методики), навчальний процес (в матеріали лекцій, практичних занять, самостійної роботи лікарів-інтернів, лікарів-слухачів).
8. **Ефективність впровадження:** поглиблення знань студентів, лікарів-інтернів, лікарів-слухачів, аспірантів, здобувачів стосовно способів ранньої діагностики та прогнозування ризику виникнення бронхіальної астми.

Завідувачка кафедри сімейної медицини
Буковинського державного медичного університету,
д.мед.н., професорка Лариса СИДОРЧУК

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Проректор закладу вищої освіти
з науково-педагогічної роботи
Буковинського державного
медичного університету
к.мед.н. _____ Володимир ХОДОРОВСЬКИЙ
«05» _____ 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до навчального процесу

1. **Пропозиція для впровадження:** прогнозування ризику виникнення бронхіальної астми з урахуванням віку дебюту залежно від Gln27Glu поліморфізму β_2-адренорецептора.
2. **Установа-розробник, автор:** Сумський державний університет, навчально-науковий медичний інститут, 40000, м. Суми, вул. Харківська, 116. Автори: Качковська В., Ковчун А., Дудченко І., Приступа Л.
3. **Джерело інформації:** Kachkovska V, Kovchun A, Dudchenko I, Prystupa L. Gln27Glu polymorphism in the β_2-adrenoreceptor gene in patients with asthma with regard to the age of onset // East. Ukr. Med. J. – 2023. –11(4). – 390 – 397.

   Kachkovska, V. V. Gln27Glu polymorphism in the β_2-adrenergic receptor gene in patients with bronchial asthma // Zaporozhye medical Journal. – 2022. – *24*(2). – P. 159 – 162.
4. **Базова установа, яка провадить дослідження:** кафедра сімейної медицини Буковинського державного медичного університету МОЗ України.
5. **Результати впровадження:** використання результатів даного дослідження в навчальному процесі дозволять поглибити знання студентів і лікарів-інтернів щодо можливостей диференційованого прогнозування розвитку бронхіальної астми з урахуванням віку дебюту залежно від Gln27Glu поліморфізму β_2-адренорецептора.
6. **Термін впровадження:** з 03.01.2024 р. по 15.03.2024 р.
7. **Форма впровадження**: у наукову роботу (застосування методики), навчальний процес (в матеріали лекцій, практичних занять, самостійної роботи лікарів-інтернів, лікарів-слухачів).
8. **Ефективність впровадження:** поглиблення знань студентів, лікарів-інтернів, лікарів-слухачів, аспірантів, здобувачів стосовно способів ранньої діагностики та прогнозування ризику виникнення бронхіальної астми.

Завідувачка кафедри сімейної медицини
Буковинського державного медичного університету,
д.мед.н., професорка Лариса СИДОРЧУК

ЗАТВЕРДЖУЮ»
Проректор з наукової роботи
Запорізького державного медико-
фармацевтичного університету МОЗ України
професор _____ Валерій ТУМАНСЬКИЙ
_____202_р

АКТ ВПРОВАЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до навчального процесу

1. **Пропозиція для впровадження:** прогнозування ризику виникнення бронхіальної астми залежно від Gln27Glu поліморфізму гена β2-адренорецептора та ER22/23EK і Tth111I поліморфізмів гена глюкокортикоїдного рецептора.

2. **Установа-розробник, автор:** Сумський державний університет, навчально-науковий медичний інститут, 40000, м. Суми, вул. Харківська, 116; розробники: проф. Приступа Л.Н., проф. Орловський В.Ф., к. мед. н., доцент кафедри внутрішньої медицини з центром респіраторної медицини Качковська В.В.

3. **Джерело інформації:**

Kachkovska V. V. Gln27Glu polymorphism in the β2-adrenergic receptor gene in patients with bronchial asthma // Zaporozhye medical Journal. – 2022. – 24(2). – P. 159–162. DOI: 10.14739/2310-1210.2022.2.239468

Качковська В.В., Приступа Л. Н., Орловський В. Ф. Дослідження зв'язку фенотипу бронхіальна астма-ожиріння з ER22/23EK і Tth111I поліморфізмами гена глюкокортикоїдного рецептора // Астма та алергія. – 2023. – №3. – С. 25 – 31. DOI: 10.31655/2307-3373-2023-3-25-31

4. **Впроваджено** на кафедрі внутрішніх хвороб-3 Запорізького державного медико-фармацевтичного університету (протокол № 8 від 06.03.2024р.).

5. **Результати впровадження:** використання результатів дослідження в навчальному процесі дозволяє поглибити знання здобувачів щодо можливостей прогнозування розвитку бронхіальної астми з урахуванням Gln27Glu поліморфізму гена β_2-адренорецепторів та ER22/23EK і Tth111I поліморфізмів гена глюкокортикоїдного рецептора.

6. **Термін впровадження:** з 02 жовтня 2023 р. по 04 березня 2024 р.

7. **Зауваження і пропозиції:** Зауважень немає. Рекомендовано продовжити впровадження в навчальний процес.

Відповідальний за впровадження
завідувач кафедри внутрішніх хвороб-3
Запорізького державного медико-
фармацевтичного університету
д.мед.н., професор Сергій ДОЦЕНКО

ЗАТВЕРДЖУЮ»
Проректор з наукової роботи
Запорізького державного медико-
фармацевтичного університету МОЗ України
професор _____ Валерій ТУМАНСЬКИЙ
«__» 03 2024р

АКТ ВПРОВАЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** дослідження вмісту вітаміну D у хворих на бронхіальну астму із ожирінням залежно від віку дебюту з метою індивідуалізації лікування на підставі отриманих результатів.

2. **Установа-розробник, автор:** Сумський державний університет, навчально-науковий медичний інститут, 40000, м. Суми, вул. Харківська, 116. Автор: Качковська В.В.

3. **Джерело інформації:**
Качковська В.В. Вміст вітаміну D у хворих на бронхіальну астму залежно від індексу маси тіла та віку дебюту захворювання// Астма та Алергія. – 2023. – №4. – С. 38 – 43. DOI: 10.31655/2307-3373-2023-4-38-43

4. **Базова установа, яка проводить впровадження**: Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України, кафедра внутрішніх хвороб-3.

5. **Термін впровадження**: 03.01.24 – 18.03.24 року.

6. **Форми впровадження**: в наукову роботу (застосування методики при виконанні НДР) та у навчальний процес (в матеріали лекцій, практичних і семінарських занять).

Відповідальний за впровадження
завідувач кафедри внутрішніх хвороб-3
Запорізького державного медико-
фармацевтичного університету
д.мед.н., професор Сергій ДОЦЕНКО

ЗАТВЕРДЖУЮ»
Проректор з наукової роботи
Запорізького державного медико-
фармацевтичного університету МОЗ України
професор _____ Валерій ТУМАНСЬКИЙ
«28» 03 2024р

АКТ ВПРОВАЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** дослідження вмісту вітаміну D у хворих на бронхіальну астму із ожирінням залежно від віку дебюту з метою індивідуалізації лікування на підставі отриманих результатів.

2. **Установа-розробник, автор:** Сумський державний університет, навчально-науковий медичний інститут, 40000, м. Суми, вул. Харківська, 116. Автор: Качковська В.В.

3. **Джерело інформації:**
Качковська В.В. Вміст вітаміну D у хворих на бронхіальну астму залежно від індексу маси тіла та віку дебюту захворювання// Астма та Алергія. – 2023. – №4. – С. 38 – 43. DOI: 10.31655/2307-3373-2023-4-38-43

4. **Базова установа, яка проводить впровадження**: Запорізький державний медико-фармацевтичний університет МОЗ України, кафедра внутрішніх хвороб-3.

5. **Термін впровадження**: 03.01.24 – 18.03.24 року.

6. **Форми впровадження**: в наукову роботу (застосування методики при виконанні НДР) та у навчальний процес (в матеріали лекцій, практичних і семінарських занять).

Відповідальний за впровадження
завідувач кафедри внутрішніх хвороб-3
Запорізького державного медико-
фармацевтичного університету
д.мед.н., професор Сергій ДОЦЕНКО

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи

Львівського національного медичного

університету імені Данила Галицького

професор В.О. Сергієнко _____

«07» березня 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до навчального процесу

1. Пропозиція для впровадження: дослідження металопротеолітичної активності та вмісту тканинного інгібітора матриксних металопротеїназ-1 у хворих на бронхіальну астму із ожирінням залежно від віку дебюту з метою розробки методів диференційованого лікування.

2. Установа-розробник, автор: Сумський державний університет, навчально-науковий медичний інститут, 40000, м. Суми, вул. Харківська, 116. Автор: Качковська В.В.

3. Джерело інформації: Качковська В.В., Приступа Л.Н. Вміст матриксної металопротеїнази-1, -9 та тканинного інгібітора матриксних металопротеїназ-1 у хворих на бронхіальну астму й ожиріння // Патологія. – 2023. – Т. 20, № 3(59). – С. 238-242.

4. Базова установа, яка провадить дослідження: кафедра терапії №1, медичної діагностики та гематологіїі трансфузіології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

5. Результати впровадження: використання результатів даного дослідження в навчальному процесі дозволять поглибити знання студентів і лікарів-інтернів щодо відмінностей патогенетичних механізмів ремоделювання дихальних шляхів у хворих на ранню та пізню бронхіальну астму залежно від маси тіла.

6. Термін впровадження: з 04.01.2024 р. по 14.03.2024 р.

7. Зауваження і пропозиції: немає.

Відповідальний за впровадження:
завідувач кафедри терапії №1, медичної діагностики
та гематології і трансфузіології ФПДО
Львівського національного медичного
університету імені Данила Галицького
д.мед.н., професор **Є.Я. Скляров**

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Проректор з наукової роботи
Львівського національного медичного
університету імені Данила Галицького
професор В.О. Сергієнко _____
«07» січня 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до навчального процесу

1. Пропозиція для впровадження: дослідження вмісту трасформуючого фактора росту-β_1 як важливого маркера ремоделювання дихальних шляхів у хворих на бронхіальну астму залежно від індексу маси тіла та віку дебюту з метою модифікації лікування.

2. Установа-розробник, автор: Сумський державний університет, навчально-науковий медичний інститут, 40000, м. Суми, вул. Харківська, 116. Автор: Качковська В.В.

3. Джерело інформації: Качковська В. В. (2023). Вміст трасформуючого фактора росту-β_1 у хворих на бронхіальну астму залежно від індексу маси тіла та віку дебюту // Здобутки клінічної і експериментальної медицини, (4), 81 – 87. https://doi.org/10.11603/1811-2471.2023.v.i4.14302

4. Базова установа, яка провадить дослідження: кафедри терапії №1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

5. Результати впровадження: використання результатів даного дослідження в навчальному процесі дозволять поглибити знання слухачів та лікарів-інтернів щодо патогенетичних механізмів ремоделювання дихальних шляхів у хворих на бронхіальну астму залежно від маси тіла та віку дебюту.

6. Термін впровадження: з 04.01.2024 р. по 14.03.2024 р.

7. Зауваження і пропозиції: немає.

Відповідальний за впровадження:
завідувач кафедри терапії №1, медичної діагностики
та гематології і трансфузіології ФПДО
Львівського національного медичного
університету імені Данила Галицького
д.мед.н., професор **Є.Я. Скляров**

ЗАТВЕРДЖУЮ

ПРОРЕКТОР закладу вищої освіти
з науково-педагогічної роботи
Тернопільського національного
медичного університету
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України
Аркадій ШУЛЬГАЙ

18 Березня 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до навчального процесу

1. Пропозиція для впровадження: вивчення вмісту маркерів ремоделювання: матриксної металопротеїнази-1, -9 та тканинного інгібітора матриксних металопротеїназ-1 у хворих на бронхіальну астму й ожиріння залежно від віку дебюту, як прогностичних чинників тяжкості перебігу та рівня контролю, і як таргетних для покращання контролю.

2. Установа-розробник, автор: Сумський державний університет, навчально-науковий медичний інститут, 40000, м. Суми, вул. Харківська, 116. Автори: Качковська В.В., Приступа Л.Н.

3. Джерело інформації: Качковська В.В., Приступа Л.Н. Вміст матриксної металопротеїнази-1, -9 та тканинного інгібітора матриксних металопротеїназ-1 у хворих на бронхіальну астму й ожиріння // Патологія. – 2023. – Т. 20, № 3(59). – С. 238 – 242.

4. Базова установа, яка провадить дослідження: кафедра внутрішньої медицини №2 Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України (протокол № 8 від «18» березня 2024 р.).

5. Результати впровадження: використання результатів даного дослідження в навчальному процесі дозволять поглибити знання студентів щодо відмінностей патогенетичних механізмів ремоделювання дихальних шляхів у хворих на бронхіальну астму із ожирінням залежно від віку дебюту.

6. Термін впровадження: з 03.01.2024 р. по 18.03.2024 р.

7. Зауваження і пропозиції: Зауважень немає. Рекомендовано впровадити в навчальний процес.

Відповідальний за впровадження:
завідувач кафедри
внутрішньої медицини №2
Тернопільського національного
медичного університету
імені І.Я. Горбачевського д.мед.н., проф. Сміян С.І.

ЗАТВЕРДЖУЮ

Перший проректор з науково-педагогічної роботи та післядипломної освіти Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця
Член-кореспондент НАМН України,
д.мед.н., проф. Науменко О.М.
_____ 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи в навчального процесу

1. **Пропозиція для впровадження:** дослідження вмісту трасформуючого фактора росту-β_1 у хворих на бронхіальну астму залежно від індексу маси тіла та віку дебюту як важливого маркера ремоделювання з метою модифікації лікування
2. **Установа-розробник, автор:** Сумський державний університет, навчально-науковий медичний інститут, 40000, м. Суми, вул. Харківська, 116. Автор: Качковська В.В.
3. **Джерело інформації:** Качковська, В. В. (2023). Вміст трасформуючого фактора росту-β_1 у хворих на бронхіальну астму залежно від індексу маси тіла та віку дебюту // **Здобутки клінічної і експериментальної медицини**, (4), 81 – 87. https://doi.org/10.11603/1811-2471.2023.v.i4.14302
4. **Базова установа, яка провадить дослідження:** кафедра пропедевтики внутрішньої медицини №2 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (протокол № 4 від «05» березня 2024 р.).
5. **Результати впровадження:** використання результатів даного дослідження в навчальному процесі дозволять поглибити знання студентів щодо патогенетичних механізмів ремоделювання дихальних шляхів у хворих на бронхіальну астму залежно від маси тіла та віку дебюту.
6. **Термін впровадження:** з 04.01.2024 р. по 04.03.2024 р.
7. **Зауваження і пропозиції:** Рекомендовано впровадити в навчальний процес

Відповідальний за впровадження:
завідувач кафедри пропедевтики
внутрішньої медицини №2
Національного медичного університету
ім. О.О. Богомольця
д.мед.н., професор Кондратюк В.Є.

ЗАТВЕРДЖУЮ

Перший проректор з науково-педагогічної роботи та післядипломної освіти Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця
Член-кореспондент НАМН України,
д.мед.н., проф. Мойсеєнко О.М.
«05» березня 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до навчального процесу

1. **Пропозиція для впровадження:** прогнозування ризику виникнення бронхіальної астми з урахуванням віку дебюту залежно від Arg16Glu поліморфізму гена β_2-адренорецептора.
2. **Установа-розробник, автор:** Сумський державний університет, навчально-науковий медичний інститут, 40000, м. Суми, вул. Харківська, 116. Автор: Качковська В.В.
3. **Джерело інформації:**
   Arg16Glu поліморфізм гена β_2-адренергічного рецептора у хворих на бронхіальну астму залежно від віку дебюту // Світ Медицини та Біології. – 2023. – №1(83). – С. 087 – 090.
   Kachkovska V.V., Kovchun A.V., Moyseyenko I.O., Dudchenko I.O., Prystupa L.N. Arg16Glu polymorphism in the β_2-adrenoreceptor gene in patients with bronchial asthma // **Wiad Lek**. 2021;74(5):1200-1203 DOI: 10.36740/WLek202105128
4. **Базова установа, яка провадить дослідження:** кафедра пропедевтики внутрішньої медицини №2 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (протокол № 4 від «05» березня 2024р.).
5. **Результати впровадження:** використання результатів даного дослідження в навчальному процесі дозволять поглибити знання студентів щодо патогенетичних механізмів ремоделювання дихальних шляхів у хворих на бронхіальну астму залежно від маси тіла та віку дебюту.
6. **Термін впровадження:** з 03.04.2023 р. по 03.01. 2024 р.
7. **Зауваження і пропозиції:** Рекомендовано впровадити в навчальний процес

Відповідальний за впровадження:
завідувач кафедри пропедевтики
внутрішньої медицини №2
Національного медичного університету
ім. О.О. Богомольця
д.мед.н., професор Кондратюк В.Є.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Проректор з наукової роботи
Дніпровського державного
медичного університету,
д. мед. н., професор
Олександр ТУДАРЯН
«___» _____ 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
матеріалів дисертаційної роботи до науково-педагогічного процесу

1. Найменування пропозиції для впровадження: прогнозування ризику розвитку бронхіальної астми залежно від Gln27Glu поліморфізму гена β_2-адренорецептора та ER22/23EK і Tth111I поліморфізмів гена глюкокортикоїдного рецептора.

2. Установа-розробник: Сумський державний університет, навчально-науковий медичний інститут, 40000, м. Суми, вул. Харківська, 116. Автори – Приступа Л.Н., Орловський В.Ф., Качковська В.В.

3. Джерела інформації: Kachkovska V.V. (2022). Gln27Glu polymorphism in the β_2-adrenergic receptor gene in patients with bronchial asthma. // Zaporozhye medical Journal, 24(2), 159–162.

Качковська В.В., Приступа Л. Н., Орловський В. Ф. Дослідження зв'язку фенотипу бронхіальна астма-ожиріння з ER22/23EK і Tth111I поліморфізмами гена глюкокортикоїдного рецептора // Астма та алергія. – 2023. – № 3. – С. 25–31.

1. Місце впровадження: кафедра внутрішньої медицини 1 Дніпровського державного медичного університету

2. Строки впровадження: з 02.10.2023 р. по 20.03.2024 р.

3. Результати впровадження: поглиблення знань здобувачів освіти щодо можливостей прогнозування розвитку бронхіальної астми з урахуванням Gln27Glu поліморфізму гена β_2-адренорецепторів та ER22/23EK і Tth111I поліморфізмів гена глюкокортикоїдного рецептора.

4. Зауваження та пропозиції: зауважень немає; рекомендовано продовжити впровадження в науково-педагогічний процес.

Відповідальний за впровадження –
в.о. завідувача кафедри внутрішньої медицини 1
Дніпровського державного
медичного університету
д. мед. н., професор Людмила КОНОПКІНА

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Проректор з наукової роботи
Дніпровського державного
медичного університету,
д. мед. н., професор
Олександр ГУБАР'ЯН
«___» _____ 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
матеріалів дисертаційної роботи до науково-педагогічного процесу

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** індивідуалізація лікування хворих на бронхіальну астму залежно від вмісту вітаміну D у крові з урахуванням віку дебюту хвороби та індексу маси тіла хворих.
2. **Установа-розробник:** Сумський державний університет, навчально-науковий медичний інститут, 40000, м. Суми, вул. Харківська, 116. Автор – Качковська В.В.
3. **Джерело інформації:** Качковська В.В. Вміст вітаміну D у хворих на бронхіальну астму залежно від індексу маси тіла та віку дебюту // Астма та Алергія. – 2023. – № 4. – С. 38–43.
4. **Місце впровадження:** кафедра внутрішньої медицини 1 Дніпровського державного медичного університету
5. **Строки впровадження:** з 04.01.2024 р. по 18.03.2024 р.
6. **Результати впровадження:** поглиблення знань здобувачів освіти щодо можливостей індивідуалізації лікування хворих на бронхіальну астму залежно від вмісту вітаміну D у крові з урахуванням віку дебюту хвороби та маси тіла пацієнтів, а також визначення ролі його дефіциту в обтяженні перебігу захворювання.
7. **Зауваження та пропозиції:** зауважень немає; рекомендовано продовжити впровадження в науково-педагогічний процес.

Відповідальний за впровадження –
в.о. завідувача кафедри внутрішньої медицини 1
Дніпровського державного
медичного університету
д. мед. н., професор Людмила КОНОПКІНА

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Проректор з наукової роботи
Дніпровського державного
медичного університету
д. мед. н., професор
_____ Олександр ТУЛДАНЯН
«__» _____ 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
матеріалів дисертаційної роботи до науково-педагогічного процесу

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** вміст маркерів ремоделювання дихальних шляхів (трасформуючого фактора росту-β_1, матриксної металопротеїнази-1, -9 і тканинного інгібітора матриксних металопротеїназ-1) у крові хворих на бронхіальну астму залежно від віку дебюту хвороби та індексу маси тіла пацієнтів.
2. **Установа-розробник:** Сумський державний університет, навчально-науковий медичний інститут, 40000, м. Суми, вул. Харківська, 116. Автор – Качковська В.В.
3. **Джерела інформації:** Качковська В.В. Вміст трасформуючого фактора росту-β_1 у хворих на бронхіальну астму залежно від індексу маси тіла та віку дебюту // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2023. – № 4. – С. 81–87. https://doi.org/10.11603/1811-2471.2023.v.i4.14302

   Качковська В.В., Приступа Л.Н. Вміст матриксної металопротеїнази-1, -9 та тканинного інгібітора матриксних металопротеїназ-1 у хворих на бронхіальну астму й ожиріння // Патологія. – 2023. – Т. 20, № 3(59). – С. 238–242.
4. **Місце впровадження:** кафедра внутрішньої медицини 1 Дніпровського державного медичного університету
5. **Строки впровадження:** з 04.01.2024 р. по 20.03.2024 р.
6. **Результати впровадження:** поглиблення знань здобувачів освіти щодо відмінностей патогенетичних механізмів ремоделювання дихальних шляхів у хворих на ранню та пізню бронхіальну астму з ожирінням.
7. **Зауваження та пропозиції:** зауважень немає; рекомендовано продовжити впровадження в науково-педагогічний процес.

Відповідальний за впровадження –
в.о. завідувача кафедри внутрішньої медицини 1
Дніпровського державного
медичного університету
д. мед. н., професор Людмила КОНОПКІНА

ЗАТВЕРДЖУЮ
Проректор закладу вищої освіти Буковинського державного медичного університету
_____ Володимир ХОДОРОВСЬКИЙ
«_____» _____ 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до навчального процесу

1. Пропозиція для впровадження: прогнозування ризику виникнення бронхіальної астми з урахуванням віку дебюту та індексу маси тіла залежно від ER22/23EK і Tth111I поліморфізмів гена глюкокортикоїдного рецептора.

2. Установа-розробник, автор: Сумський державний університет, навчально-науковий медичний інститут, 40000, м. Суми, вул. Харківська, 116. Автори: проф. Приступа Л.Н., проф. Орловський В.Ф., к. мед. н., доцент кафедри внутрішньої медицини з центром респіраторної медицини Качковська В.В.

3. Джерело інформації: Качковська В.В., Приступа Л. Н., Орловський В. Ф. Дослідження зв'язку фенотипу бронхіальна астма-ожиріння з ER22/23EK і Tth111I поліморфізмами гена глюкокортикоїдного рецептора // Астма та алергія. – 2023. – №3. – С. 25 – 31.

4. Базова установа, яка провадить дослідження: кафедра внутрішньої медицини Буковинського державного медичного університету (протокол № 20 від «05» березня 2024 р.).

5. Результати впровадження: використання результатів даного дослідження в навчальному процесі дозволять поглибити знання студентів і лікарів-інтернів щодо можливостей диференційованого прогнозування розвитку бронхіальної астми з урахуванням індексу маси тіла та віку дебюту залежно від ER22/23EK і Tth111I поліморфізмів гена глюкокортикоїдного рецептора.

6. Термін впровадження: з 02 жовтня 2023 р. по 04 березня 2024 р.

7. Зауваження і пропозиції: Зауважень немає. Рекомендовано продовжити впровадження в навчальний процес.

Відповідальна за впровадження: доцент закладу вищої освіти кафедри внутрішньої медицини Телекі Яна Михайлівна

Завідувач кафедри внутрішньої медицини
Буковинського державного медичного університету
д. мед. н., професор Олександр ФЕДІВ

Шаблон за версією 02
Затверджено наказом ректора СумДУ
№ 0817-І від 05.12.2022 р.

ЗАТВЕРДЖУЮ
Проректор з наукової роботи_____
(посада[1])
Анатолій ЧОРНОУС_____
(ім'я та ПРІЗВИЩЕ)
_____ 2024__ р.

АКТ
впровадження (використання) результатів
науково-дослідної роботи (етапу НДР) / дисертаційної роботи у навчальний процес
Удосконалення тактики лікування хворих на бронхіальну астму із ожирінням залежно від віку дебюту,

яка виконана в період з _1 вересня 2017 р. по 31 травня 2024 р.

Розроблено: диференційований підхід до лікування хворих на бронхіальну астму із ожирінням залежно від віку дебюту

Керівник теми/Здобувач наукового ступеня (доктора філософії/доктора наук): Качковська Владислава Володимирівна

Комісія в складі:

Голова комісії: голова ради з якості ННМІ, доцент кафедри педіатрії Вікторія ПЕТРАШЕНКО

Члени комісії[2]: гарант освітньої програми- завідувачка кафедри внутрішньої та сімейної медицини Людмила ПРИСТУПА

завідувач кафедри педіатрії Олександр СМІЯН

професор кафедри педіатрії Андрій ЛОБОДА

Встановила, що результати науково-дослідної роботи використовуються в навчальному процесі за освітньою програмою ОПП « Медицина» освітнього ступеня магістр спеціальності 222 – Медицина шляхом реалізації наступного[3] : включено до викладання дисципліни «Внутрішні хвороби», «Педіатрія», «Сімейна медицина»

"26" 08 2024__ р.

Голова комісії: Вікторія ПЕТРАШЕНКО

Члени комісії: Людмила ПРИСТУПА

Олександр СМІЯН

Андрій ЛОБОДА