

ВМІСТ ТРАНСФОРМУЮЧОГО ФАКТОРА РОСТУ- β_1 У ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ ЗАЛЕЖНО ВІД ІНДЕКСУ МАСИ ТІЛА ТА ВІКУ ДЕБЮТУ

©В. В. Качковська

Сумський державний університет

РЕЗЮМЕ. Дослідження вмісту трансформуючого фактора росту- β_1 (TGF- β_1) у хворих на бронхіальну астму (БА) зумовлене тим, що він є плейотропним та багатофункціональним фактором росту, основним регулятором імунних реакцій, що спричиняють фіброз.

Метою дослідження було визначення вмісту TGF- β_1 у хворих на БА з урахуванням індексу маси тіла (ІМТ), віку дебюту та клініко-функціональних характеристик.

Матеріал і методи. Обстежено 553 хворих на БА. Контрольну групу склали 95 практично здорових осіб без наявності в індивідуальному та сімейному анамнезі симптомів БА, алергії й атопії. Всі обстежені підписали попередньо інформовану згоду на участь у дослідженні. Для визначення вмісту TGF- β_1 залежно від ІМТ пацієнтів поділено на три групи: I групу склали 152 хворих із нормальною масою тіла (НМТ), II – 206 хворих із надмірною масою тіла (ЗМТ), III – 195 хворих із ожирінням. Для аналізу залежно від віку дебюту сформовано 2 групи: 1 група включила 271 хворого із раннім початком БА (серед них – 100 хворих із ожирінням), 2 група – 282 хворих із пізнім початком БА (95 хворих із ожирінням).

Результати. Встановлено вірогідно вищий рівень TGF- β_1 у хворих на БА із НМТ, ЗМТ та ожирінням, порівняно з контролем; за наявності ожиріння порівняно із таким при нормальній масі тіла (НМТ); у хворих на ранню БА з НМТ, зайвою масою тіла (ЗМТ) та ожирінням порівняно із таким при пізній БА. Вміст TGF- β_1 був 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 в 1,9 раза перевищував аналогічний показник у хворих на пізню БА із ожирінням і тяжким перебігом.

Висновки. Рівень TGF- β_1 зростав у хворих на БА по мірі збільшення її тривалості та тяжкості перебігу при ранньому та пізньому дебюті, був вищим у хворих на ранню БА, порівняно із таким при пізній БА, тому цей біомаркер може бути важливим у перспективі вивчення ремодельовання дихальних шляхів серед даної когорти пацієнтів із урахуванням віку дебюту.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: бронхіальна астма; ожиріння; трансформуючий фактор росту- β_1 ; перебіг; контроль.

Вступ. Дослідження вмісту трансформуючого фактора росту- β_1 (TGF- β_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 тканинним інгібітором матриксної металопротеїнази-1 TGF- β_1 відіграє ключову роль у запаленні, як сильний фактор хемоатракції, викликаючи накопичення макрофагів і гранулоцитів, і, як профіброзний чинник [1]. TGF- β_1 впливає на субепітеліальний фіброз дихальних шляхів шляхом збільшення осадження колагену I та III типів, фібронектину та протеогліканів, індукції диференціювання фібробластів у міофібробласти, посилення їх проліферації [2–4]. 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 [5]. Основними механізмами, що лежать в основі участі TGF- β_1 у багатьох порушеннях, пов'язаних з ожирінням, є ремодельовання, фіброз і відкладання екстрацелюлярного матриксу [1]. При цьому важливо зазначити, що для БА характерна клінічна гетерогенність, яка залежить від віку дебюту, що є провідним чинником для ідентифікації фенотипів за-

хворювання – ранньої атопічної БА та пізньої без атопії [6], що відрізняються патогенетичними механізмами розвитку і відповіддю на лікування [7–9]. Це й зумовило інтерес до дослідження ролі TGF- β_1 у перебігу, контролі БА, зокрема, БА, асоційованої із ожирінням, з урахуванням фенотипу захворювання.

Метою дослідження було з'ясування вмісту TGF- β_1 у хворих на БА з урахуванням індексу маси тіла (ІМТ), віку дебюту та клініко-функціональних характеристик.

Матеріал і методи дослідження. Обстежено 553 хворих на БА. Контрольну групу склали 95 практично здорових осіб без наявності в індивідуальному та сімейному анамнезі симптомів БА, алергії й атопії. Всі обстежені підписали попередньо інформовану згоду на участь у дослідженні. Для визначення вмісту TGF- β_1 залежно від ІМТ пацієнтів було поділено на три групи: I групу склали 152 хворих із нормальною масою тіла (НМТ), II – 206 хворих із надмірною масою тіла (ЗМТ), III – 195 хворих із ожирінням. Для аналізу залежно від віку дебюту сформовано 2 групи: 1 група включила 271 хворого із раннім (серед них – 100 хворих із ожирінням), 2 група – 282 хворих із пізнім дебютом астми (95 – із ожирінням).

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

Діагноз БА, тяжкість перебігу, рівень контролю встановлювали згідно із рекомендаціями GINA-2016 та її наступних версій [10]. 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). Величину ІМТ від 18 кг/м² до 24,9 кг/м² розцінювали як НМТ, від 25 кг/м² до 29,9 кг/м² – як ЗМТ, а вище 30 кг/м² – як ожиріння. Вміст TGF-β₁ визначали за допомогою наборів для імуноферментного аналізу IBL International GmbH (Hamburg, Germany). Для оцінки контролю БА використовували опитувальник ACQ-5. Загальний бал враховува-

ли як середнє арифметичне для 5 відповідей і трактували наступним чином: якщо середній бал ≤0,75 – хороший, 0,75–1,5 – частковий, >1,5 – відсутній контроль. Дослідження було схвалено Комісією з питань біоетики навчально-наукового медичного інституту Сумського державного університету. Статистичний аналіз отриманих результатів проводили за допомогою SPSS-17 програми.

Результати нашого дослідження показують зростання вмісту TGF-β₁ 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-β₁ з урахуванням ІМТ та віку дебюту БА наведено в таблиці 1.

Таблиця 1. Вміст трансформуючого фактора росту-β₁ 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, n=271				
≤25, n=84	>25<30, n=87	≥30, n=100	p	F
54,9±2,87	51,3±2,31	70,3±3,09	0,001	13,45
Пізній дебют, n=282				
≤25, n=68	>25<30, n=119	≥30, n=95	p	F
40,4±2,05	33,5±1,37	40,6±1,78	0,002	6,36

Вміст TGF-β₁ був вищим у хворих на БА із НМТ, ЗМТ та ожирінням, порівняно із контролем, але у хворих із ожирінням – 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-β₁ був у хворих на ранню БА, асоційовану із

ожирінням. Таким чином, вміст TGF-β₁ зростав при БА, особливо, при ранньому дебюті, а також залежить від маси тіла пацієнтів – є найвищим за наявності ожиріння.

Проведено також аналіз умісту TGF-β₁ залежно від тривалості БА з/без урахування віку дебюту БА та ІМТ, результати якого представлено в таблиці 2.

Таблиця 2. Вміст трансформуючого фактора росту-β₁ у хворих на бронхіальну астму залежно від тривалості захворювання

Тривалість, роки			p	F
1			2	3
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

1			2	3
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

Уміст TGF-β₁ 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 меншій тривалості (p=0,001). При ранньому та пізньому дебюті БА без урахування маси тіла також спостерігалось збільшення вмісту TGF-β₁ по мірі зростання тривалості захворювання. Причому вміст TGF-β₁ 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-β₁ по мірі збільшення тривалості захворювання, але слід зазначити,

що у хворих на ранню БА при тривалості БА до 10 років його рівень перевищував удвічі, при тривалості від 10 до 20 років та більше 20 років – в 1,5 раза аналогічні показники у хворих на пізню БА із ожирінням. Це свідчить про те, що рівень TGF-β₁ зростає у хворих на БА по мірі збільшення її тривалості; є вищим при ожирінні, як при ранньому, так і при пізньому дебюті, але у хворих на ранню БА вірогідно вищий, порівняно із таким при пізній БА.

Результати дослідження сироваткової концентрації TGF-β₁ залежно від тяжкості перебігу БА, а також з урахуванням віку дебюту та наявності ожиріння, представлено в таблиці 3.

Таблиця 3. Уміст трансформуючого фактора росту-β₁ 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-β₁ у 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 при пізньому (p=0,016) дебюті. Урахування віку дебюту показало, що вміст TGF-β₁ у хворих на ранню БА із тяжким перебігом був в 1,7 раза вищий, порівняно із таким у хворих на пізню БА, а за наявності нетяжкого перебігу не відрізнявся у хворих на БА із різним віком дебюту.

Дослідження концентрації TGF-β₁ 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). У хворих на пізню БА із ожирінням не виявлено вірогідної відмінності за рівнем TGF-β₁ за-

лежно від тяжкості перебігу (p=0,71). Слід зазначити, що вміст TGF-β₁ у хворих на ранню БА із ожирінням та тяжким перебігом в 1,9 раза перевищував аналогічний показник у хворих на пізню БА із ожирінням і тяжким перебігом.

Дослідження вмісту TGF-β₁ залежно від рівня контролю БА у цілому, а також з урахуванням віку її дебюту та наявності ожиріння, показало результати, які наведені в таблиці 4.

Уміст TGF-β₁ в сироватці крові був підвищеним у хворих на частково контрольовану та неконтрольовану БА (без урахування віку дебюту та наявності ожиріння), порівняно із контрольованою (p=0,001). У хворих на БА із раннім дебютом вміст TGF-β₁ зростав по мірі зниження рівня контролю та був вищим в 1,6 раза за відсутності контролю, порівняно із таким у хворих з повним контролем.

Таблиця 4. Уміст трансформуючого фактора росту- β , 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		
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=17		
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
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

Вміст TGF- β_1 у хворих на неконтрольовану ранню БА був в 1,7 раза 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 ($p=0,09$).

У пацієнтів із ранньою БА, асоційованою з ожирінням, контрольованою, частково контрольованою та неконтрольованою, виявлено підвищення вмісту TGF- β_1 , порівняно із групою контролю, але він не відрізнявся залежно від рівня контролю ($p=0,58$). У хворих на пізню БА із ожирінням також не виявлено відмінності за вмістом TGF- β_1 , залежно від рівня контролю захворювання ($p=0,34$). 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.

Обговорення результатів дослідження. Результати досліджень показали, що рівні TGF- β_1 , як Th2 клітинного медіатора, у сироватці, тканинах і бронхоальвеолярному лаважі підвищуються при БА [11–14].

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, і індукується прозапальними сигнальними шляхами, включаючи активацію NF- κ B [1]. Вміст TGF- β_1 зростає під впливом інгаляційних алергенів, які сенсibiliзують дендритні клітини, проліферацію Th2 клітин і подальше вивільнення цитокинів (IL-4, IL-5 і IL-13). Еозинофіли, як основне джерело TGF- β_1 у біоптатах бронхів хворих на БА, відіграють важливу роль у їх ремоделюванні, стимулюють 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 [2, 15–17]. Це свідчить про те, що запальні та алергічні механізми індукують вивільнення TGF- β_1 [1].

Установлені нами вищі рівні TGF- β_1 у хворих на БА, порівняно із контролем, збігаються із даними інших дослідників [11, 13, 18, 19].

Відомо, що продукція TGF- β_1 модулюється зміним метаболічним статусом при ожирінні у хворих на БА [1] і сироватковий рівень TGF- β_1 вищий при ожирінні, ніж при НМТ [5]. Це може свідчити про роль даного чинника в патогенезі БА, пов'язаній з ожирінням. Нами встановлено вірогідно вищий рівень TGF- β_1 у хворих на БА із ожирінням, порівняно із таким за наявності НМТ і ЗМТ. Це зіставно із результатами інших дослідників [1, 20], 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. Це можна пояснити тим, що БА із раннім дебютом асоційована з еозинофільним типом запалення [6, 7], а еозинофіли є основним джерелом TGF- β_1 , як Th2 клітинного медіатора, у ДШ хворих на БА, та стимулюють епітеліальні клітини до його продукції [1, 17]. Рівень TGF- β_1 зростає у хворих на БА по мірі збільшення її тривалості, тяжкості перебігу, що зіставно із даними [17, 21, 22], які продемонстрували аналогічний зв'язок. Проте в іншому дослідженні порівняння рівнів TGF- β_1 у сироватці хворих на atopічну та неatopічну БА із стабільним перебігом та у здорових не виявило відмінностей, а також – кореляції між вмістом TGF- β_1 із дозуванням і тривалістю лікування іГК [23].

Установлений в дослідженні Neveen Hassan (2015) вищий вміст TGF- β_1 у сироватці крові хворих на частково контрольовану та неконтрольо-

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення вану БА порівняно із контрольованою [22], 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 – в 1,7 раза 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 доцільним є визначення вмісту TGF- β_1 у хворих на БА із урахуванням фенотипу захворювання, особливо, віку виникнення БА, її тривалості, рівня контролю, типу запалення у бронхах. Важливим є визначення вмісту TGF- β_1 із урахуванням віку дебюту, ІМТ пацієнтів, оскільки попередньо не вивчались відмінності в активності TGF- β , між хворими на БА залежно від ІМТ. Це є важливим з тієї точки зору, що рівні TGF- β_1 зростають у міру збільшення маси тіла. Очевидно, це може частково пояснити отримані суперечливі результати і поглибити наше розуміння ролі TGF- β_1 у патофізіології БА, асоційованої із ожирінням, із різним віком дебюту, а також слугуватиме підґрунтям для розробки модифікованих методів лікування задля запобігання виникненню ремоделювання ДШ та його гальмування.

Отримані нами результати доповнюють відомі на сьогоднішній день механізми обтяжливої

ролі TGF- β_1 у перебігу БА, асоційованої із ожирінням, залежно від віку дебюту.

Висновки. Встановлено вірогідно вищий рівень TGF- β_1 у хворих на БА, порівняно із контролем; за наявності ожиріння порівняно із таким при НМТ; у хворих на ранню БА з НМТ, ЗМТ та ожирінням, порівняно із аналогічними показниками при пізній БА.

Рівень TGF- β_1 зростав у хворих на БА по мірі збільшення її тривалості та тяжкості перебігу при ранньому та пізньому дебюті, був вищим у хворих на ранню БА порівняно із пізньою БА.

Вміст TGF- β_1 вірогідно вищий у хворих на ранню БА із ожирінням і тяжким перебігом, порівняно із нетяжким, а у хворих на ранню БА із ожирінням та тяжким перебігом в 1,9 раза перевищував аналогічний показник у хворих на пізню БА із ожирінням і тяжким перебігом.

Вміст TGF- β_1 у сироватці крові був вищим у хворих на частково контрольовану та неконтрольовану БА, порівняно із контрольованою; у хворих із раннім дебютом вміст TGF- β_1 зростав по мірі зменшення рівня контролю та був в 1,7 раза вищим у хворих на неконтрольовану ранню БА, порівняно із таким у хворих на пізню неконтрольовану БА.

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, асоційованою із ожирінням, залежно від рівня контролю.

Рівні TGF- β_1 у хворих на ранню БА, асоційовану із ожирінням, із повним, частковим і відсутнім контролем, були вірогідно вищі за аналогічні у хворих на пізню БА із ожирінням.

ЛІТЕРАТУРА

1. TGF- β : The missing link in obesity-associated airway diseases? / J. Woo, C. Koziol-White, R. Panettieri, J. Jude // Current research in pharmacology and drug discovery. – 2021. – Vol. 2. DOI: 10.1016/j.crphar.2021.100016.

2. Insulin resistance mediates high-fat diet-induced pulmonary fibrosis and airway hyperresponsiveness through the TGF- β pathway / Y. H. Park, E. Y. Oh, H. Han [et al.] // Experimental & molecular medicine. – 2019. – Vol. 51(5). – P. 1–12. DOI: 10.1038/s12276-019-0258-7.

3. Sex differences in the influence of obesity on a murine model of allergic lung inflammation / R. R. E-Lacerda, G. F. Anhê, C. P. Page [et al.] // Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology. – 2020. – Vol. 50(2). – P. 256–266. DOI: 10.1111/cea.13541.

4. 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 / D. Wnuk, M. Paw, K. Ryzek [et al.] // Scientific reports. – 2020. – Vol. 10(1). – P. 16492. DOI: 10.1038/s41598-020-73473-7.

5. Influence of obesity and overweight on transforming growth factor beta 1 levels and other oxidative and cardiometabolic parameters / E. Ottobelli Chielle, V. C. Muller Ogliari, D. de Carvalho [et al.] // Clinical and Biomedical Research. – 2018. – Vol. 38(3). Available at: <https://seer.ufg.br/index.php/hcpa/article/view/79449>.

6. Clinical Characteristics and Management Strategies for Adult Obese Asthma Patients / S. Farzan, T. Coyle, G. Coscia [et al.] // Journal of asthma and allergy. – 2022. – Vol. 15. – P. 673–689. DOI: 10.2147/JAA.S285738.

7. Obesity and asthma: an association modified by age of asthma onset / F. Holguin, E. R. Bleeker, W. W. Busse [et al.] // The Journal of allergy and clinical immunology. – 2011. – Vol. 127(6). – P. 1486–1493. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.03.036.

8. Long-term adherence to inhaled corticosteroids in clinical phenotypes of adult-onset asthma / P. Ilmarinen, I. Vähätalo, L. E. Tuomisto [et al.] // The journal of allergy and clinical immunology. In practice. – 2021. – Vol. 9(9). – P. 3503–3505. DOI: 10.1016/j.jaip.2021.04.057.

9. Age-of-asthma onset as a determinant of different asthma phenotypes in adults: a systematic review and meta-

- Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення
- analysis of the literature / D. J. Tan, E. H. Walters, J. L. Perret [et al.] // *Expert review of respiratory medicine*. – 2015. – Vol. 9(1). – P. 109–123. DOI: 10.1586/17476348.2015.1000311.
10. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention 2014. URL: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/01/2014-GINA.pdf>.
11. Transforming Growth Factor- β : Master Regulator of the Respiratory System in Health and Disease / Y. Aschner, G. P. Downey // *American journal of respiratory cell and molecular biology*. – 2016. – Vol. 54 (5). – P. 647–655. DOI: 10.1165/rcmb.2015-0391TR.
12. The role of the TGF-SMAD signalling pathway in the etiopathogenesis of severe asthma / M. Koćwin, M. Jonakowski, M. Przemęcka [et al.] // *Pneumonologia i alergologia polska*. – 2016. – Vol. 84 (5). – P. 290–301. DOI: 10.5603/PiAP.2016.0037.
13. Polymorphisms and Asthma Susceptibility Among the Chinese: A Meta-Analysis / Z. Liu, J. Li, K. Wang [et al.] // *Association Between TGF- β 1 Genetic testing and molecular biomarkers*. – 2018. – Vol. 22 (7). – P. 433–442. DOI: 10.1089/gtmb.2017.0238.
14. TGF- β 3 Promotes MUC5AC Hyper-Expression by Modulating Autophagy Pathway in Airway Epithelium / Y. Zhang, H. Tang, X. Yuan [et al.] // *EBioMedicine*. – 2018. – Vol. 33. – P. 242–252. DOI: 10.1016/j.ebiom.2018.06.032.
15. Transforming growth factor β and severe asthma: a perfect storm / M. Al-Alawi, T. Hassan, S. H. Chotirmall // *Respiratory medicine*. – 2014. – Vol. 108 (10). – P. 1409–1423. DOI: 10.1016/j.rmed.2014.08.008.
16. Park J. W. Asthma Phenotype with Metabolic Dysfunction [Text] / J. W. Park // *Yonsei medical journal*. – 2022. – Vol. 63 (1). – P. 1–7. DOI: 10.3349/ymj.2022.63.1.1.
17. The Biology of Eosinophils and Their Role in Asthma / C. N. McBrien, A. Menzies-Gow // *Frontiers in medicine*. – 2017. – Vol. 4. – P. 93. DOI: 10.3389/fmed.2017.00093.
18. TGF- β 1 Evokes Human Airway Smooth Muscle Cell Shortening and Hyperresponsiveness via Smad3 / C. A. Ojiaku, G. Cao, W. Zhu [et al.] // *American journal of respiratory cell and molecular biology*. – 2018. – Vol. 58 (5). – P. 575–584. DOI: 10.1165/rcmb.2017-0247OC.
19. Transforming Growth Factor- β 1 Decreases β 2-Agonist-induced Relaxation in Human Airway Smooth Muscle / C. A. Ojiaku, E. Chung, V. Parikh [et al.] // *American journal of respiratory cell and molecular biology*. – 2019. – Vol. 61 (2). – P. 209–218. DOI: 10.1165/rcmb.2018-0301OC.
20. Cytokines Profile and Lung Function in Children with Obesity and Asthma: A Case Control Study / L. Maffei, C. V. Agostoni, D. P. Marafon [et al.] // *Children (Basel, Switzerland)*. – 2022. – Vol. 9 (10). – P. 1462. DOI: 10.3390/children9101462.
21. 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 / A. Januskevicius, S. Vaitkiene, R. Gosens [et al.] // *BMC pulmonary medicine*. – 2016. – Vol. 16 (1). – P. 94.
22. Serum Transforming Growth Factor - β 1 (TGF- β 1) in Asthmatics: Association between Disease Control, Severity and Duration / N. A. E. Hassan, A. A. R. Mohamed-Hussein, E. F. Mohammed [et al.] // *Biochemistry & Analytical Biochemistry*. – 2015. – Vol. 4. – P. 200. DOI: 10.4172/2161-1009.1000200.
23. Serum Transforming Growth Factor- β 1 (TGF- β 1), Matrix Metalloproteinase-2 (MMP-2), Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) and Tissue Inhibitors of Metalloproteinase (TIMP-1) Levels in Childhood Asthma / F. Dogu, A. Yildiran, D. Loglu // *Turkish Journal of Medical Sciences*. – 2008. – Vol. 38. – P. 415–419.

REFERENCES

1. Woo, J., Koziol-White, C., Panettieri, R., Jr, & Jude, J. (2021). TGF- β : The missing link in obesity-associated airway diseases? *Current research in pharmacology and drug discovery*, 2. DOI: 10.1016/j.crphar.2021.100016.
2. Park, Y.H., Oh, E.Y., Han, H., Yang, M., Park, H.J., Park, K.H., Lee, J.H., & Park, J.W. (2019). Insulin resistance mediates high-fat diet-induced pulmonary fibrosis and airway hyperresponsiveness through the TGF- β 1 pathway. *Experimental & molecular medicine*, 51(5), 1-12. DOI: 10.1038/s12276-019-0258-7.
3. E-Lacerda, R.R., Anhe, G.F., Page, C.P., & Riffovasquez, Y. (2020). Sex differences in the influence of obesity on a murine model of allergic lung inflammation. *Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*, 50(2), 256-266. DOI: 10.1111/cea.13541.
4. Wnuk, D., Paw, M., Ryzek, K., Bochenek, G., Stadek, K., Madeja, Z., & Michalik, M. (2020). 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. *Scientific reports*, 10(1), 16492. DOI: 10.1038/s41598-020-73473-7.
5. Ottobelli Chielle, E., Muller Ogluari, V. C., de Carvalho, D., & Pertile Remor, A. (2018). Influence of obesity and overweight on transforming growth factor beta 1 levels and other oxidative and cardiometabolic parameters. *Clinical and Biomedical Research*, 38(3). Retrieved from: <https://seer.ufrgs.br/index.php/hcpa/article/view/79449>.
6. Farzan, S., Coyle, T., Coscia, G., Rebaza, A., & Santiago, M. (2022). Clinical Characteristics and Management Strategies for Adult Obese Asthma Patients. *Journal of asthma and allergy*, 15, 673-689. DOI: 10.2147/JAA.S285738.
7. Holguin, F., Bleecker, E.R., Busse, W.W., Calhoun, W.J., Castro, M., Erzurum, S.C., ... & Wenzel, S.E. (2011). Obesity and asthma: an association modified by age of asthma onset. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 127(6), 1486-93. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.03.036.
8. Ilmarinen, P., Vähätalo, I., Tuomisto, L.E., Niemelä, O., & Kankaanranta, H. (2021). Long-term adherence to inhaled corticosteroids in clinical phenotypes of adult-onset asthma. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*, 9(9), 3503-3505. DOI: 10.1016/j.jaip.2021.04.057.
9. Tan, D. J., Walters, E.H., Perret, J.L., Lodge, C.J., Lowe, A.J., Matheson, M.C., & Dharmage, S.C. (2015). Age-of-asthma onset as a determinant of different asthma phenotypes in adults: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Expert review of respiratory medicine*, 9(1), 109-123. DOI: 10.1586/17476348.2015.1000311.
10. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention 2014. Retrieved from: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/01/2014-GINA.pdf>.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

11. Aschner, Y., & Downey, G.P. (2016). Transforming Growth Factor- β : Master Regulator of the Respiratory System in Health and Disease. *American journal of respiratory cell and molecular biology*, 54(5), 647-655. DOI: 10.1165/rcmb.2015-0391TR.
12. Koćwin, M., Jonakowski, M., Przemęcka, M., Zioto, J., Panek, M., & Kuna, P. (2016). The role of the TGF-SMAD signalling pathway in the etiopathogenesis of severe asthma. *Pneumonologia i alergologia polska*, 84(5), 290-301. DOI: 10.5603/PiAP.2016.0037.
13. Liu, Z., Li, J., Wang, K., Tan, Q., Tan, W., & Guo, G. (2018). Association Between TGF- β 1 Polymorphisms and Asthma Susceptibility Among the Chinese: A Meta-Analysis. *Genetic testing and molecular biomarkers*, 22(7), 433-442. DOI: 10.1089/gtmb.2017.0238.
14. Zhang, Y., Tang, H., Yuan, X., Ran, Q., Wang, X., Song, Q., Zhang, L., Qiu, Y., & Wang, X. (2018). TGF- β 3 Promotes MUC5AC Hyper-Expression by Modulating Autophagy Pathway in Airway Epithelium. *EBioMedicine*, 33, 242-252. DOI: 10.1016/j.ebiom.2018.06.032.
15. Al-Alawi, M., Hassan, T., & Chotirmall, S.H. (2014). Transforming growth factor β and severe asthma: a perfect storm. *Respiratory medicine*, 108(10), 1409-1423. DOI: 10.1016/j.rmed.2014.08.008.
16. Park, J.W. (2022). Asthma Phenotype with Metabolic Dysfunction. *Yonsei medical journal*, 63(1), 1-7. DOI: 10.3349/yjmj.2022.63.1.1.
17. McBrien, C.N., & Menzies-Gow, A. (2017). The Biology of Eosinophils and Their Role in Asthma. *Frontiers in medicine*, 4, 93. DOI: 10.3389/fmed.2017.00093.
18. Ojiaku, C.A., Cao, G., Zhu, W., Yoo, E.J., Shumyatcher, M., Himes, B.E., An, S.S., & Panettieri, R.A., Jr. (2018). TGF- β 1 Evokes Human Airway Smooth Muscle Cell Shortening and Hyperresponsiveness via Smad3. *American journal of respiratory cell and molecular biology*, 58(5), 575-584. DOI: 10.1165/rcmb.2017-0247OC.
19. Ojiaku, C.A., Chung, E., Parikh, V., Williams, J.K., Schwab, A., Fuentes, A.L., ... & Panettieri, R.A. (2019). Transforming Growth Factor- β 1 Decreases β_2 -Agonist-induced Relaxation in Human Airway Smooth Muscle. *American journal of respiratory cell and molecular biology*, 61(2), 209-218. DOI: 10.1165/rcmb.2018-0301OC.
20. Maffei, L., Agostoni, C.V., Marafon, D.P., Terranova, L., Giavoli, C., Milani, ... & Patria, M.F. (2022). Cytokines Profile and Lung Function in Children with Obesity and Asthma: A Case Control Study. *Children (Basel, Switzerland)*, 9(10), 1462. DOI: 10.3390/children9101462.
21. Januskevicius, A., Vaitkiene, S., Gosens, R., Janulaityte, I., Hoppenot, D., Sakalauskas, R., & Malakauskas, K. (2016). 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 pulmonary medicine*, 16(1), 94.
22. Hassan, N.A.E., Mohamed-Hussein, A.A.R., Mohamed, E.F., Mohamed, O.A.E., & Mohamed, H.O. (2015). Serum Transforming Growth Factor - β 1 (TGF- β 1) in Asthmatics: Association between Disease Control, Severity and Duration. *Biochemistry & Analytical Biochemistry*, 4, 200. DOI: 10.4172/2161-1009.1000200.
23. Dogu, F., Yildiran, A., & Loglu, D. (2008). Serum Transforming Growth Factor- β 1(TGF- β 1), Matrix Metalloproteinase-2 (MMP-2), Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) and Tissue Inhibitors of Metalloproteinase (TIMP-1) Levels in Childhood Asthma. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 38, 415-419.

THE LEVEL OF TRANSFORMING GROWTH FACTOR- β ₁ IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA IN RELATION TO BODY MASS INDEX AND AGE OF ONSET

©V. V. Kachkovska

Sumy State University

SUMMARY. The study of transforming growth factor- β ₁ (TGF- β ₁) in bronchial asthma (BA) is essential due to its role as a pleiotropic and multifunctional growth factor, regulating immune reactions that lead to fibrosis.

The aim – to determine TGF- β ₁ levels in BA patients, considering BMI, age of onset, clinical and functional characteristics.

Material and Methods. 553 patients with BA were examined. The control group included 95 healthy individuals with no history of asthma, allergies, or atopy in their personal or family records. All participants in the study signed an consent form prior to their participation, indicating their prior informed consent. To determine the content of TGF- β ₁, depending on BMI, patients were divided into three groups: Group I consisted of 152 patients with normal body weight (NBW), II – 206 overweight patients, III – 195 – with obesity. For the analysis, two groups were formed depending on the age of onset: 1st group included 271 patients with early-onset asthma (including 100 obese patients), 2nd group – 282 late-onset patients (95 with obesity).

Results. A significantly higher level of TGF- β ₁ was found in patients with BA with different body mass compared to controls; in the presence of obesity compared to that with patients with NBW; in patients with early BA with NBW, overweight and obesity compared to patients with late BA. The level of TGF- β ₁ was significantly higher in patients with early and late BA with obesity and a severe course compared to non-severe ones, and in patients with early BA with obesity and a severe course, it was 1.9 times higher than the similar indicator in patients with late BA with obesity and severe course.

Conclusions. As the duration and severity of BA increased, the level of TGF- β ₁ also rose in patients. Additionally, patients with early-onset BA had higher levels of this biomarker than those with late-onset. This suggests that TGF- β ₁ could play an important role in studying airway remodeling among this group of patients, taking into account their age of onset.

KEY WORDS: bronchial asthma; obesity; transforming growth factor- β ₁; course, control.

Отримано 22.10.2023

Електронна адреса для листування: vladu_dytko@ukr.net