

ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ ІЗ ОЖИРІННЯМ ЗАЛЕЖНО ВІД ВІКУ ДЕБЮТУ

©В. В. Качковська, Л. Н. Приступа

Сумський державний університет

РЕЗЮМЕ. Мета дослідження – порівняльна оцінка клінічної та лабораторної ефективності залучення аторвастатину та вітаміну D до базисного лікування хворих на БА із ожирінням залежно від віку дебюту.

Матеріал і методи. Обстежено 195 хворих на БА із ожирінням і 95 практично здорових осіб. Пацієнтів поділено на дві групи залежно від віку дебюту БА: 100 хворих із раннім дебютом склали I групу, 95 із пізнім – II групу. Пацієнти із повним контролем на початковому етапі та ті, які досягли контролю після корекції базисного лікування, були виключені з подальшого дослідження. Пацієнти I (n=65) та II груп (n=68) були поділені на підгрупи А, Б і В: IA (n=23) та IIA (n=22) підгрупи отримували базисне лікування у поєднанні з вітаміном D; IB (n=20) та IIB (n=25) – з аторвастатином; IB (n=22) та IIB (n=21) – лише базисне. Вміст TGF- β_1 визначали за допомогою наборів для імуноферментного аналізу IBL International GmbH (Hamburg, Germany). Вміст 25(OH)D визначали імунохімічним методом з хемілюмінесцентною детекцією (Abbott Diagnostics, USA). Оцінку контролю БА здійснювали за допомогою опитувальника ACQ-5. 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. Вміст TGF- β_1 у хворих на ранню БА із ожирінням не змінювався на фоні базисного лікування та при його поєднанні з аторвастатином, знижувався при застосуванні базисної терапії та вітаміну D (p=0,001) та був нижчим порівняно з таким у хворих IB та IIB підгруп. У хворих із пізнім дебютом знижувався у IIA (p=0,001) та IIB (p=0,001) підгруп. Зниження вмісту TGF- β_1 супроводжувалось зростанням вмісту вітаміну D лише у хворих IA (p=0,001) і IIA (p=0,001) підгруп. 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 . Зростання рівня контролю ранньої БА було у пацієнтів IA і IB підгруп, але у IA він був вищим, порівняно із пацієнтами Б (p=0,001) та В (p=0,001) підгруп. Контроль пізньої БА зростає у хворих усіх підгруп, проте вищий його рівень був у хворих IIB, порівняно із IIA (p=0,001) та IIB (p=0,017) підгрупами. ФЗД максимально зростала у хворих на ранню БА при залученні до базисного лікування вітаміну D, а у хворих на пізню – при залученні аторвастатину.

Висновки. Вміст TGF- β_1 вірогідно знижувався у хворих IA, IIA та IIB підгруп. Вміст вітаміну D зростає у хворих IA і IIA підгруп. Виявлено 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 . Вищий контроль та максимальне покращення ФЗД у хворих на ранню БА із ожирінням були досягнуті за допомогою поєднання базисної терапії з вітаміном D, а пізньої БА – при залученні аторвастатину.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: бронхіальна астма; ожиріння; дебют; трансформуючий фактор росту- β ; контроль; функція зовнішнього дихання; аторвастатин; вітамін D.

Вступ. Трансформуючий фактор росту- β_1 (TGF- β_1) є плейотропним чинником, 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 та розвитку фіброзу [1]. TGF- β_1 сприяє збільшенню осадження колагену I та III типів, фібронектину, протеогліканів, індукції диференціювання фібробластів у міофібробласти [1–4]. Відомо, що при ожирінні рівень TGF- β_1 зростає, що може свідчити про роль даного чинника в патогенезі БА, пов'язаної з ожирінням [5].

Ожиріння асоціює не лише із збільшенням вмісту прозапальних медіаторів (С-РБ, ФНП-а, TGF- β , лептин, ІЛ-6, тощо), а й зі зниженням рівня вітаміну D [6,7] за рахунок його секвестрації та розподілу у великій масі жирової тканини, гальмування експресії CYP2R1 та печінкової 25-гідро-

ксилази [6–9]. Дефіцит вітаміну D здатний сприяти збільшенню експресії TGF- β_1 [10, 11], що свідчить про зв'язок між ожирінням, низьким вмістом вітаміну D, надлишковою експресією TGF- β_1 та розвитком фіброзу легень [6, 12, 13].

При цьому важливо зазначити, що для БА, асоційованої з ожирінням, характерна клінічна гетерогенність, яка залежить від віку дебюту [14] та зумовлена відмінностями в етіологічних чинниках, патогенезі, відповіді на лікування [15, 16]. Це і зумовило інтерес до дослідження вмісту TGF- β_1 та вітаміну D у хворих на БА, асоційовану із ожирінням, з урахуванням фенотипу захворювання в динаміці лікування. Зважаючи на це та на відсутність таргетної спеціальної фармакотерапії для фенотипу БА-ожиріння [17] й фармакологічних методів гальмування ремоделювання ДШ [18], актуальним є пошук патогенетично обґрунтованих препаратів, які б могли доповнити обмежений вплив базисної терапії на процеси ремоделювання та за-

безпечили вищу його ефективність. У якості препарату, який здатний гальмувати запалення, металопротеолітичну активність, IL-17, фібронектину та диференціацію фіброblastів у відповідь на TФР-β₁ [19–22], ми розглянули статини. Поряд зі статинами, наш вибір зосередився на застосуванні вітаміну D, що може бути обґрунтованим не лише його недостатнім рівнем за наявності ожиріння, а й його здатністю пригнічувати експресію TGF-β₁ і маркерів ЕЦМ, прозапальних цитокінів, макрофагів і нейтрофілів, та, у кінцевому результаті, фіброз легень [6, 13, 23]. Тому **метою нашого дослідження** була порівняльна оцінка клінічної та лабораторної ефективності залучення аторвастатину та вітаміну D до базисного лікування хворих на БА із ожирінням залежно від віку дебюту.

Матеріал і методи дослідження. Обстежено 195 хворих на БА із ожирінням. Контрольну групу склали 95 практично здорових осіб без наявності в анамнезі симптомів алергії й атопії. Всі обстежені попередньо підписали інформовану згоду на участь у дослідженні. Пацієнтів поділено на дві клінічні групи залежно від віку дебюту БА: 100 хворих із раннім дебютом склали I групу, 95 хворих із пізнім дебютом – II групу. 12 (12,0 %) пацієнтів із раннім дебютом та 5 (5,3 %) із пізнім мали повний контроль і були виключені з подальшого дослідження. Усім пацієнтам проведена корекція доз інгаляційних ГК та оцінка контролю через 4 тижні, після чого залишилось 65 хворих із раннім дебютом та 68 – з пізнім, які мали частковий або відсутній контроль. З метою вивчення впливу залучення аторвастатину і вітаміну D на вміст маркерів ремоделювання та клінічну ефек-

тивність 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 IA (n=23) та IIA (n=22) підгруп отримували базисне лікування в поєднанні з вітаміном D у дозі 4000 МО; IB (n=20) та IIB (n=25) – у доповнення до базисного аторвастатин по 10 мг на добу; IB (n=22) та IIB (n=21) – лише базисне лікування. Діагноз БА, тяжкість перебігу встановлювали згідно з рекомендаціями GINA-2016 та її наступних версій. 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). Вміст TGF-β₁ визначали за допомогою наборів для імуноферментного аналізу IBL International GmbH (Hamburg, Germany). Вміст 25(OH)D визначали імунохімічним методом з хемілюмінесцентною детекцією (Abbott Diagnostics, США). Оцінку контролю БА здійснювали за допомогою опитувальника ACQ-5. 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 й обговорення. Аналіз вмісту TGF-β₁ до модифікації лікування показав, що у хворих I і II груп він був вірогідно вищим, порівняно з контролем (33,9'1,01) пг/мл. При цьому, вмісту TGF-β₁ у хворих на ранню БА IA, IB і IB підгруп був вірогідно вищий порівняно із таким при пізній (IIA, IIB і IIB) (табл. 1).

Таблиця 1. Вміст трансформуючого фактора росту-β1 у хворих на бронхіальну астму із ожирінням у динаміці лікування

Підгрупа	До лікування	ρ	Через 12 тижнів	ρ	ρ ¹
Ранній дебют					
A, n=23	66,5 (25,0–95,0)	^{a-b} 0,807	32,74 (10,0–55,0)	^{a-b} 0,001	0,001
Б, n=20	65,9 (25,0–96,0)	^{b-a} 0,910	65,4 (25,0–99,0)	^{b-a} 0,890	0,545
B, n=22	64,8 (23,0–97,0)	^{a-b} 0,601	64,4 (22,0–95,0)	^{a-b} 0,001	0,446
Пізній дебют					
A, n=22	47,6 (23,0–68,0)	^{a-b} 0,685	38,3 (20,0–55,0)	^{a-b} 0,586	0,001
Б, n=25	44,9 (15,0–69,0)	^{b-a} 0,581	41,2 (17,0–67,0)	^{b-a} 0,921	0,001
B, n=21	41,4 (22,0–69,0)	^{a-b} 0,177	41,1 (21,0–67,0)	^{a-b} 0,342	0,456

Примітки: ρ^{a-b} – вірогідність відмінності показників у хворих А і Б підгруп; ρ^{b-a} – вірогідність відмінності показників у хворих Б і В підгруп; ρ^{a-b} – вірогідність відмінності показників у хворих А і В підгруп; ρ¹ – вірогідність відмінності показників у хворих однієї групи до модифікації лікування і через 12 тижнів.

У хворих I групи до початку лікування вміст TGF-β₁ не відрізнявся між досліджуваними підгрупами (всі ρ більше 0,05), не змінювався на фоні базисного лікування та при його поєднанні із аторвастатином, а вірогідно знижувався при застосу-

ванні базисної терапії та вітаміну D (ρ=0,001) і був нижчим, порівняно із таким у хворих IB та IB підгруп. У хворих II групи до початку лікування вміст TGF-β₁ не відрізнявся між підгрупами також (всі ρ більше 0,05), вірогідно знижувався у хворих IIA

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

($p=0,001$) та ІІВ ($p=0,001$) підгруп, а у ІІВ – не змінювався ($p=0,456$). Поряд із цим, виявлено негативний кореляційний зв'язок середньої сили у хворих І ($r=-0,523$; $p=0,001$) та ІІ ($r=-0,379$; $p=0,001$) груп між вмістом вітаміну D та TGF- β_1 . Отже, чим нижчий був рівень вітаміну D у хворих на ранню та пізню БА із ожирінням, тим вищі були показники рівнів TGF- β_1 .

Як бачимо з даних, наведених у таблиці 2, до початку лікування у хворих ІА, ІБ і ІВ підгруп був недостатній рівень вітаміну D, що не відрізнявся

між підгрупами (всі p більше 0,05). Через 12 тижнів лікування вміст вітаміну D зростав лише в ІА підгрупі ($p=0,001$). У хворих ІІА, ІІБ і ІІВ підгруп також був недостатній рівень вітаміну D, але збільшувався лише у хворих ІІА підгрупи ($p=0,001$). Таким чином, вміст вітаміну D зростав у хворих ІА і ІІА підгруп, що супроводжувалось зниженням TGF- β_1 у цих хворих, та доводить позитивний вплив залучення вітаміну D до базисного лікування.

Таблиця 2. Вміст вітаміну D у хворих на бронхіальну астму із ожирінням в динаміці лікування

Підгрупа	До лікування	p	Через 12 тижнів	p	p^1
Ранній дебют					
А, n=23	23,6 (10,0–45,0)	^{a-b} 0,534	47,65 (29,0–66,0)	^{a-b} 0,001	0,001
Б, n=20	23,3 (11,0–43,0)	^{b-b} 0,733	22,7 (13,0–36,0)	^{b-b} 0,471	0,545
В, n=22	23,2 (10,0–41,0)	^{a-b} 0,698	22,8 (10,0–45,0)	^{a-b} 0,001	0,551
Пізній дебют					
А, n=22	27,2 (15,0–38,0)	^{a-b} 0,023	48,3 (33,0–65,0)	^{a-b} 0,027	0,001
Б, n=25	23,5 (10,0–41,0)	^{b-b} 0,733	24,2 (13,0–38,0)	^{b-b} 0,471	0,219
В, n=21	28,8 (10,0–41,0)	^{a-b} 0,480	28,3 (16,0–38,0)	^{a-b} 0,001	0,371

Примітки: p^{a-b} – вірогідність відмінності показників у хворих А і Б підгруп; p^{b-b} – вірогідність відмінності показників у хворих Б і В підгруп; p^{a-b} – 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.

Показник контролю у хворих І групи до модифікації лікування не відрізнявся між А – В підгрупами, а через 12 тижнів лікування пацієнти А підгрупи досягли вищого контролю, порівняно із пацієнтами Б ($p=0,001$) та В підгруп ($p=0,001$). 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 ($p=0,001$) підгрупами (табл. 3).

Тобто, вищого контролю ранньої БА із ожирінням було досягнуто за допомогою поєднання базисної терапії з вітаміном D, а пізньої БА – при залученні аторвастатину.

Таблиця 3. Контроль захворювання у хворих на бронхіальну астму із ожирінням у динаміці лікування

Підгрупа	До модифікації лікування	p	Через 12 тижнів	p	p^1
Ранній дебют					
А, n=23	2,74 (1,6–4,2)	^{a-b} 0,510	0,68 (0,3–1,4)	^{a-b} 0,001	0,001
Б, n=20	2,86 (2,0–3,8)	^{b-b} 0,620	1,04 (0,4–1,4)	^{b-b} 0,037	0,001
В, n=22	2,97 (2,0–3,4)	^{a-b} 0,231	1,19 (0,2–3,2)	^{a-b} 0,001	0,551
Пізній дебют					
А, n=22	2,32 (1,5–4,2)	^{a-b} 0,123	1,54 (0,45–3,0)	^{a-b} 0,001	0,001
Б, n=25	2,54 (1,6–3,6)	^{b-b} 0,135	0,83 (0,2–1,5)	^{b-b} 0,001	0,001
В, n=21	2,16 (1,6–3,2)	^{a-b} 0,990	1,95 (1,0–2,7)	^{a-b} 0,017	0,012

Примітки: p^{a-b} – вірогідність відмінності показників у хворих А і Б підгруп; p^{b-b} – вірогідність відмінності показників у хворих Б і В підгруп; p^{a-b} – 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.

Результати дослідження ФЗД у хворих на БА з ожирінням в динаміці лікування з урахуванням віку дебюту представлено в таблиці 4.

Як бачимо, вірогідне підвищення ОФВ₁ у хворих І групи було в А і Б підгрупах, а у В підгрупі виявлена тенденція до зростання. Так, у хворих А

підгрупи рівень ОФВ₁ 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 Δ ОФВ₁ спостерігався у всіх підгрупах, але вірогідно не відрізнявся. У хворих ІІ групи встановлено вірогідне зростання

Таблиця 4. Показники функції зовнішнього дихання у хворих на бронхіальну астму із ожирінням у динаміці використання різних методик лікування

Підгрупи	До модифікації лікування	ρ	Через 12 тижнів	ρ	ρ ¹
Ранній дебют					
ОФВ ₁					
А, n=23	59,9 (43,0–72,0)	^{a-b} 0,192	67,8 (55,0–78,0)	^{a-b} 0,006	0,001
Б, n=20	56,9 (44,0–82,0)	^{b-a} 0,782	61,2 (46,0–82,0)	^{b-a} 0,413	0,001
В, n=22	57,1 (41,0–76,0)	^{a-a} 0,328	58,1 (44,0–75,0)	^{a-a} 0,002	0,06
ФЖЕЛ					
А, n=23	77,6 (43,0–72,0)	^{a-b} 0,99	82,4 (68,0–99,0)	^{a-b} 0,510	0,003
Б, n=20	77,2 (55,0–99,0)	^{b-a} 0,820	79,1 (65,0–99,0)	^{b-a} 0,479	0,063
В, n=22	75,9 (36,0–99,0)	^{a-a} 0,874	76,2 (43,0–99,0)	^{a-a} 0,145	0,317
ОФВ ₁ /ЖЕЛ					
А, n=23	82,3(49,0–108,0)	^{a-b} 0,043	82,2 (69,0–96,0)	^{a-b} 0,09	0,99
Б, n=20	74,3(55,6–103,0)	^{b-a} 0,743	77,5(60,0–103,0)	^{b-a} 0,830	0,008
В, n=22	77,7(47,5–108,0)	^{a-a} 0,180	77,6(49,0–115,0)	^{a-a} 0,064	0,873
ΔОФВ ₁					
А, n=23	13,2 (11,0–18,0)	^{a-b} 0,04	14,3(10,0–19,0)	^{a-b} 0,193	0,002
Б, n=20	14,2(12,0–18,0)	^{b-a} 0,313	15,9 (11,0–25,0)	^{b-a} 0,751	0,004
В, n=22	13,6 (10,0–17,0)	^{a-a} 0,351	15,1(10,5–19,0)	^{a-a} 0,312	0,001
Пізній дебют					
ОФВ ₁					
А, n=22	54,8 (42,0–72,0)	^{a-b} 0,054	59,7 (47,0–72,0)	^{a-b} 0,001	0,001
Б, n=25	60,7 (56,0–78,0)	^{b-a} 0,762	68,7 (56,0–78,0)	^{b-a} 0,031	0,001
В, n=21	57,7 (36,0–83,0)	^{a-a} 0,474	59,9 (41,0–83,0)	^{a-a} 0,900	0,05
ФЖЕЛ					
А, n=22	73,3 (48,0–97,0)	^{a-b} 0,058	76,4 (56,0–97,0)	^{a-b} 0,006	0,003
Б, n=25	81,4 (65,0–98,0)	^{b-a} 0,650	85,4 (72,0–98,0)	^{b-a} 0,073	0,005
В, n=21	78,5 (51,0–99,0)	^{a-a} 0,296	80,6 (67,0–97,0)	^{a-a} 0,203	0,167
ОФВ ₁ /ЖЕЛ					
А, n=22	76,2 (46,4–95,0)	^{a-b} 0,865	78,8 (53,0–99,0)	^{a-b} 0,257	0,033
Б, n=25	75,5 (52,4–93,6)	^{b-a} 0,990	81,3(68,0–92,0)	^{b-a} 0,141	0,001
В, n=21	74,3 (37,5–105,0)	^{a-a} 0,683	74,9 (43,0–105,0)	^{a-a} 0,496	0,873
ΔОФВ ₁					
А, n=22	12,3 (8,0–18,0)	^{a-b} 0,170	12,4 (7,0–19,0)	^{a-b} 0,181	0,485
Б, n=25	13,6(8,0–19,0)	^{b-a} 0,676	14,2 (8,0–21,0)	^{b-a} 0,692	0,07
В, n=21	13,3 (8,0–20,0)	^{a-a} 0,208	13,5(8–21,0)	^{a-a} 0,359	0,319

ОФВ₁ у А, Б і В підгрупах. При цьому, показник ОФВ₁ був вищим у хворих ІВ підгрупи, порівняно із таким у хворих ІА (ρ=0,001) та ІВ (ρ=0,031) підгруп. Показники ФЖЕЛ і ОФВ₁/ЖЕЛ вірогідно зростали лише у ІА і ІВ підгрупах, а ΔОФВ₁ мав незначне зростання на рівні тенденції.

Установлені нами вищі рівні TGF-β₁ у хворих на ранню та пізню БА із ожирінням, порівняно із контролем, зіставні із даними інших дослідників [24, 25]. Слід зазначити, що вищий його рівень був у хворих на ранню БА, асоційовану з ожирінням, порівняно з пізньою. Це можна пояснити тим, що

БА з раннім дебютом асоційована з еозинофільним типом запалення [14, 15], а еозинофіли є основним джерелом TGF-β, як Th2 клітинного медіатора, у ДШ хворих на БА [1, 13, 26]. Це підтверджено і в дослідженні Janushkevicius A. (2016), яке показало, що майже всі клітини, позитивні на мРНК TGF-β₁, незалежно від тяжкості БА, були еозинофілами, а кількість мРНК-позитивних TGF-β₁ клітин базальної мембрани мала сильну кореляцію зі ступенем еозинофілії [27]. Отримані нами результати доповнюють відомі механізми обтяжливої ролі ожиріння у перебігу БА, асоційованої із ожирінням, за-

лежно від віку дебюту, за рахунок більш вираженого зростання продукції TGF- β_1 , особливо у хворих на ранню БА.

Встановлений нами нижчий вміст вітаміну D у хворих на БА із ожирінням, порівняно із практично здоровими особами, співзвучний із результатами Han Y. Y. (2017) і Zhu Y. (2022) [28, 29]. Поряд із цим, ми виявили негативний кореляційний зв'язок середньої сили у хворих I та II груп між вмістом вітаміну D та TGF- β_1 . Декілька інших досліджень також продемонстрували тісний зв'язок між дефіцитом вітаміну D і посиленою експресією TGF- β_1 [11, 30], вмістом IgE [31], 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, стимулювану TGF- β_1 , продукцію колагену, фібронектину, а також опосередковану TGF- β_1 епітеліально-мезенхімальну трансформацію [32]. Тобто, зв'язок між низьким вмістом вітаміну D і високим TGF- β_1 можна пояснити зростанням продукції на фоні дефіциту вітаміну D прозапальних медіаторів TGF- β_1 , що посилює запалення та ремоделювання ДШ [12].

Зважаючи на гетерогенність БА, асоційованої із ожирінням, що включає специфічні фенотипи, зумовлені як генетичними чинниками, так і різним віком дебюту [14–16], а також на невивченість даної проблеми в Україні, ми досліджували вміст вітаміну D та ТФР залежно від віку дебюту в динаміці різних методів лікування.

Використання нами вітаміну D як доповнення до базисної терапії зумовлене як його зниженням рівнем, так і здатністю пригнічувати ремоделювання ДШ у хворих на БА із ожирінням, запобігаючи збільшенню експресії TGF- β_1 [11, 33, 34]. Залучення аторвастатину на доповнення до базисної терапії зумовлене тим, що він сприяє зниженню рівня лептину, кількості еозинофілів та нейтрофілів, відкладанню колагену, металопротеолітичної активності, сповільненню ремоделювання ДШ [32, 35].

Як показали результати нашого дослідження, вміст TGF- β_1 вірогідно знижувався у хворих IA, IIa та IIb підгруп, а у хворих IB, IB, IIb – не змінювався. Зниження TGF- β_1 у хворих IA і IIa підгруп поєднувалось із зростанням вмісту вітаміну D. Ці дані зіставні з 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 [6, 11]. Механізм того, як вітамін D послаблює передачу сигналів TGF- β_1 , залишається незрозумілим. Однак, оскільки рецептор вітаміну D може негативно регулювати профібротичні ефекти передачі сигнала

TGF- β_1 шляхом інгібування фосфорильованого Smad-2/3, додавання вітаміну D може запобігти фіброзу легень.

Вивчення рівня контролю та показників ФЗД показало, що вищий контроль та показники ОФВ₁, ФЖЕЛ 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. Наші результати щодо клінічної ефективності застосування вітаміну D зіставні 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 [36]. Проте наші результати вносять уточнення щодо вищої доцільності та необхідності застосування вітаміну D у хворих на БА із ожирінням та раннім дебютом.

Вплив аторвастатину на ФЗД у хворих IIb підгрупи зіставний із результатами Sun S. і співавт. (2017), які повідомили, що статини у хворих на БА з ожирінням знижували вміст лептину, покращували ФЗД [37]. Попередньо було показано, що статини доповнюють сучасне базисне лікування БА своїм впливом на механізми запалення та ремоделювання, тому можуть бути потенційним терапевтичним варіантом для різних фенотипів БА [35]. Наші результати оптимізували використання статинів для лікування БА шляхом внесення уточнення щодо можливості та доцільності застосування статинів, оскільки нами продемонстровано їх більш вагомий вплив на клінічну ефективність (рівень контролю, ФЗД) саме у хворих на пізню БА із ожирінням. Таким чином, ми виділили підгрупу хворих на статиночутливу БА, якими є хворі на пізню БА із ожирінням, для яких найкориснішими можуть бути статини.

Висновки. 1. Вміст TGF- β_1 був вірогідно вищий у хворих на ранню БА з ожирінням, порівняно із пізньою; вірогідно знижувався у хворих IA, IIa та IIb підгруп, а у хворих IB, IB, IIb – не змінювався.

2. Встановлено вірогідне зростання вмісту вітаміну D лише у хворих IA і IIa підгруп, що супроводжувалось зниженням вмісту TGF- β_1 .

3. Виявлений 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 .

4. Зростання рівня контролю ранньої БА було у пацієнтів IA і IB підгруп, але у IA він вірогідно вищий, порівняно із пацієнтами B та B підгруп. Контроль пізньої БА зростав у хворих усіх підгруп, проте вищий його рівень був у хворих IIb підгрупи, порівняно із IIa та IIb підгрупами. Тобто, вищий контроль ранньої БА з ожирінням був досягнутий за допомогою поєднання базисної терапії з

вітаміном D, а пізньої БА – при залученні аторва-
статину.

5. Залучення вітаміну D у хворих на ранню БА

з ожирінням та аторвастатину у хворих на пізню
БА сприяло максимальному покращенню показ-
ників ФЗД.

ЛІТЕРАТУРА

1. Woo Joanna TGF- β : The missing link in obesity-associated airway diseases? / Joanna Woo // *Current Research in Pharmacology and Drug Discovery*. – 2021. – Vol. 2. – P. 100016. DOI: 10.1016/j.crphar.2021.100016.
2. Park Yoon Hee Insulin resistance mediates high-fat diet-induced pulmonary fibrosis and airway hyperresponsiveness through the TGF- β 1 pathway / Yoon Hee Park // *Experimental & Molecular Medicine*. – 2019. – Vol. 51 (5). – P. 1–12. DOI: 10.1038/s12276-019-0258-7.
3. Rodrigues e-Lacerda Rodrigo Sex differences in the influence of obesity on a murine model of allergic lung inflammation / Rodrigo Rodrigues e-Lacerda // *Clinical & Experimental Allergy*. – 2019. – Vol. 50, No. 2. – P. 256–266. DOI: 10.1111/cea.13541.
4. Wnuk Dawid 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 / Dawid Wnuk // *Scientific Reports*. – 2020. – Vol. 10, No. 1. DOI: 10.1038/s41598-020-73473-7.
5. Ottobelli Chielle Eduardo Influence of obesity and overweight on transforming growth factor beta 1 levels and other oxidative and cardiometabolic parameters / Eduardo Ottobelli Chielle // *Clinical & Biomedical Research*. – 2018. – Vol. 38, No. 3. – P. 273–280. DOI: 10.4322/2357-9730.79449.
6. Han Heejae Obesity-induced Vitamin D Deficiency Contributes to Lung Fibrosis and Airway Hyperresponsiveness / Heejae Han // *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. – 2021. – Vol. 64 (3) – P. 357–367. DOI: 10.1165/rcmb.2020-0086oc.
7. Aguiar M. The economic case for prevention of population vitamin D deficiency: a modelling study using data from England and Wales / M. Aguiar // *European Journal of Clinical Nutrition*. – 2019. – Vol. 74, No. 5. – P. 825–833. DOI: 10.1038/s41430-019-0486-x.
8. Roizen Jeffrey D. Obesity Decreases Hepatic 25-Hydroxylase Activity Causing Low Serum 25-Hydroxyvitamin D / Jeffrey D. Roizen // *Journal of Bone and Mineral Research*. – 2019. – Vol. 34, No. 6. – P. 1068–1073. DOI: 10.1002/jbmr.3686.
9. Migliaccio Silvia Obesity and hypovitaminosis D: causality or casualty? / Silvia Migliaccio // *International Journal of Obesity Supplements*. – 2019. – Vol. 9, No. 1. – P. 20–31. DOI: 10.1038/s41367-019-0010-8.
10. Shi Yongyan Chronic vitamin D deficiency induces lung fibrosis through activation of the renin-angiotensin system / Yongyan Shi // *Scientific Reports*. – 2017. – Vol. 7, No. 1. DOI: 10.1038/s41598-017-03474-6.
11. Li Se-Ruo Vitamin D deficiency exacerbates bleomycin-induced pulmonary fibrosis partially through aggravating TGF- β /Smad2/3-mediated epithelial-mesenchymal transition / Se-Ruo Li // *Respiratory Research*. – 2019. – Vol. 20, No. 1. DOI: 10.1186/s12931-019-1232-6.
12. Sullivan Brian P. Obesity-related asthma in children: A role for vitamin D / Brian P. Sullivan // *Pediatric Pulmonology*. – 2021. – Vol. 56 (2). – P. 354–361. DOI: 10.1002/ppul.25053.
13. Park Jung-Won Asthma Phenotype with Metabolic Dysfunction / Jung-Won Park // *Yonsei Medical Journal*. – 2022. – Vol. 63, No. 1. – P. 1. DOI: 10.3349/ymj.2022.63.1.1.
14. Farzan Sherry Clinical Characteristics and Management Strategies for Adult Obese Asthma Patients / Sherry Farzan // *Journal of Asthma and Allergy*. – 2022. – Vol. 15. – P. 673–689. DOI: 10.2147/jaa.s285738.
15. Holguin Fernando Obesity and asthma: An association modified by age of asthma onset / Fernando Holguin // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2011. – Vol. 127, No. 6. – P. 1486–1493.e2. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.03.036.
16. Ferreira Manuel A. R. Genetic Architectures of Childhood- and Adult-Onset Asthma Are Partly Distinct / Manuel A. R. Ferreira // *The American Journal of Human Genetics*. – 2019. – Vol. 104, No. 4. – P. 665–684. DOI: 10.1016/j.ajhg.2019.02.022.
17. Thompson Cherry A. Asthma medication use in obese and healthy weight asthma: systematic review/meta-analysis / Cherry A. Thompson // *European Respiratory Journal*. – 2020. – 2000612. DOI: 10.1183/13993003.00612-2020.
18. Hsieh Aileen Airway remodeling heterogeneity in asthma and its relationship to disease outcomes / Aileen Hsieh, Najmeh Assadinia, Tillie-Louise Hackett // *Frontiers in Physiology*. – 2023. – Vol. 14. DOI: 10.3389/fphys.2023.1113100.
19. Kim Mi-Lyang Statins Suppress TGF- β 2-Mediated MMP-2 and MMP-9 Expression and Activation Through RhoA/ROCK Inhibition in Astrocytes of the Human Optic Nerve Head / Mi-Lyang Kim // *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. – 2020. – Vol. 61, No. 5. – P. 29. DOI: 10.1167/iovs.61.5.29.
20. Mehrabi Samrad Effect of atorvastatin on serum periostin and blood eosinophils in asthma – a placebo-controlled randomized clinical trial / Samrad Mehrabi, Jalal Torkan, Massood Hosseinzadeh // *Journal of International Medical Research*. – 2021. – Vol. 49, No. 12. DOI: 10.1177/03000605211063721.
21. Saadat Saeideh Rosuvastatin suppresses cytokine production and lung inflammation in asthmatic, hyperlipidemic and asthmatic-hyperlipidemic rat models / Saeideh Saadat // *Cytokine*. – 2020. – Vol. 128. DOI: 10.1016/j.cyto.2020.154993.
22. Abumossalam AhmedM Evaluation of the effect of statin therapy on airway inflammation and clinical outcome of moderate and severe bronchial asthma / AhmedM Abumossalam // *The Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*. – 2019. – Vol. 68, No. 3. – P. 328. DOI: 10.4103/ejcdt.ejcdt_175_18.

23. Hu Guangan Vitamin D3-vitamin D receptor axis suppresses pulmonary emphysema by maintaining alveolar macrophage homeostasis and function / Guangan Hu // *EBioMedicine*. – 2019. – Vol. 45. – P. 563–577. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.06.039.
24. Ojiaku Christie A. TGF- β 1 Evokes Human Airway Smooth Muscle Cell Shortening and Hyperresponsiveness via Smad3 / Christie A. Ojiaku // *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. – 2018. – Vol. 58 (5). – P. 575–584. DOI: 10.1165/rcmb.2017-0247oc.
25. Ojiaku Christie A. Transforming Growth Factor- β 1 Decreases β 2-Agonist-induced Relaxation in Human Airway Smooth Muscle / Christie A. Ojiaku // *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. – 2019. – Vol. 61 (2). – P. 209–218. DOI: 10.1165/rcmb.2018-0301oc.
26. McBrien C. N. The Biology of Eosinophils and Their Role in Asthma / C. N. McBrien, Andrew Menzies-Gow // *Frontiers in Medicine*. – 2017. – Vol. 4. DOI: 10.3389/fmed.2017.00093.
27. Januskevicius Andrius 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 / Andrius Januskevicius // *BMC Pulmonary Medicine*. – 2016. – Vol. 16, No. 1. DOI: 10.1186/s12890-016-0254-9.
28. Han Yueh-Ying Vitamin D Insufficiency and Asthma in a US Nationwide Study / Yueh-Ying Han, Erick Forno, Juan C. Celedón // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. – 2017. – Vol. 5, No. 3. – P. 790–796. e1. DOI: 10.1016/j.jaip.2016.10.013.
29. Zhu Yiqun Vitamin D status and asthma, lung function, and hospitalization among British adults / Yiqun Zhu // *Frontiers in Nutrition*. – 2022. – Vol. 9. DOI: 10.3389/fnut.2022.954768.
30. Wang Zhihui 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 / Zhihui Wang // *Molecular Medicine Reports*. – 2016. – Vol. 14, No. 3. – P. 2389–2396. DOI: 10.3892/mmr.2016.5563.
31. Mohammadzadeh Iraj Association of serum 25-OH vitamin D3 with serum IgE and the Pediatric Asthma Severity Score in patients with pediatric asthma / Iraj Mohammadzadeh // *Allergy and Asthma Proceedings*. – 2020. – Vol. 41, No. 2. – P. 126–133. DOI: 10.2500/aap.2020.41.190025.
32. Han Wei Treatment of obese asthma in a mouse model by simvastatin is associated with improving dyslipidemia and decreasing leptin level / Wei Han // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. – 2017. – Vol. 484, No. 2. – P. 396–402. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.01.135.
33. Sobczak M. Does Vitamin D Work Synergistically with Anti-Asthmatic Drugs in Airway Remodeling? / Marharyta Sobczak, Rafał Pawliczak // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2022. – Vol. 23, No. 21. – P. 12798. DOI: 10.3390/ijms232112798.
34. Park Jung Eun Vitamin D and Metabolic Diseases: Growing Roles of Vitamin D / Jung Eun Park, P. B. Tirupathi Pichiah, Youn-Soo Cha // *Journal of Obesity & Metabolic Syndrome*. – 2018. – Vol. 27, No. 4. – P. 223–232. DOI: 10.7570/jomes.2018.27.4.223.
35. Therapeutic effect of statins on airway remodeling during asthma / Masha'el Alabed // *Expert Review of Respiratory Medicine*. – 2021. – Vol. 16, No. 1. – P. 17–24. DOI: 10.1080/17476348.2021.1987890.
36. Ramadan Abeer Evaluation of IGF-1, TNF- α , and TGF- β Gene Expression after Oral Vitamin D Supplementation in School-Aged Children with Chronic Bronchial Asthma / Abeer Ramadan // *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*. – 2022. – Vol. 10, B. – P. 1358–1364. DOI: 10.3889/oamjms.2022.9266.
37. Cavallazzi Rodrigo Clinical Manifestations and Treatment of Adult-Onset Asthma and Periocular Xanthogranuloma / Rodrigo Cavallazzi // *Canadian Respiratory Journal*. – 2009. – Vol. 16, No. 5. – P. 159–162. DOI: 10.1155/2009/103241.

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, 100016. 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., Anhê, 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., Ryczek, K., Bochenek, G., Stądek, 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. Chielle, E., Ogliari, V. C., de Carvalho, D., & Remor, A. (2018). Influence of obesity and overweight on transforming growth factor beta 1 levels and other oxidative and cardiometabolic parameters *Journal of Clinical and Biomedical Research*, 38(3), 273-280.
6. Han, H., Chung, S.I., Park, H.J., Oh, E.Y., Kim, S.R., Park, K.H., Lee, J.H., & Park, J.W. (2021). Obesity-induced Vitamin D Deficiency Contributes to Lung Fibrosis and Airway Hyperresponsiveness. *American journal of respiratory cell and molecular biology*, 64(3), 357-367. DOI: 10.1165/rcmb.2020-0086OC.
7. Aguiar, M., Andronis, L., Pallan, M., Höglér, W., & Frew, E. (2020). The economic case for prevention of population vitamin D deficiency: a modelling study using data from England and Wales. *European journal of clinical nutrition*, 74(5), 825-833. DOI: 10.1038/s41430-019-0486-x.

8. Roizen, J.D., Long, C., Casella, A., Lear, L., Caplan, I., Lai, M., ... & Levine, M.A. (2019). Obesity Decreases Hepatic 25-Hydroxylase Activity Causing Low Serum 25-Hydroxyvitamin D. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 34(6), 1068-1073. DOI: 10.1002/jbmr.3686.
9. Migliaccio, S., Di Nisio, A., Mele, C., Scappaticcio, L., Savastano, S., Colao, A., & Obesity Programs of nutrition, Education, Research and Assessment (OPERA) Group (2019). Obesity and hypovitaminosis D: causality or casualty?. *International journal of obesity supplements*, 9(1), 20-31. DOI: 10.1038/s41367-019-0010-8.
10. Shi, Y., Liu, T., Yao, L., Xing, Y., Zhao, X., Fu, J., & Xue, X. (2017). Chronic vitamin D deficiency induces lung fibrosis through activation of the renin-angiotensin system. *Scientific reports*, 7(1), 3312. DOI: 10.1038/s41598-017-03474-6.
11. Li, S.R., Tan, Z.X., Chen, Y.H., Hu, B., Zhang, C., Wang, H., Zhao, H., & Xu, D.X. (2019). Vitamin D deficiency exacerbates bleomycin-induced pulmonary fibrosis partially through aggravating TGF- β /Smad2/3-mediated epithelial-mesenchymal transition. *Respiratory research*, 20(1), 266. DOI: 10.1186/s12931-019-1232-6.
12. O'Sullivan, B.P., James, L., Majure, J.M., Bickel, S., Phan, L.T., Serrano Gonzalez, M., Staples, H., Tam-Williams, J., Lang, J., Snowden, J., & IDeA States Pediatric Clinical Trials Network (2021). Obesity-related asthma in children: A role for vitamin D. *Pediatric pulmonology*, 56(2), 354-361. DOI: 10.1002/ppul.25053.
13. Park, J.W. (2022). Asthma Phenotype with Metabolic Dysfunction. *Yonsei medical journal*, 63(1), 1-7. DOI: 10.3349/ymj.2022.63.1.1
14. 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.
15. Holguin, F., Bleecker, E., & Busse, W. (2011). Obesity and asthma: An association modified by age of asthma onset. *The journal of allergy and clinical immunology*, 127, 1486-1493. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.03.036.
16. Ferreira, M.A.R., Mathur, R., Vonk, J.M., Szwajda, A., Brumpton, B., Granell, R., Brew, B.K., ... & Almqvist, C. (2019). Genetic Architectures of Childhood- and Adult-Onset Asthma Are Partly Distinct. *American journal of human genetics*, 104(4), 665-684. DOI: 10.1016/j.ajhg.2019.02.022.
17. Thompson, C.A., Eslick, S.R., Berthon, B.S., & Wood, L.G. (2021). Asthma medication use in obese and healthy weight asthma: systematic review/meta-analysis. *The European respiratory journal*, 57(3), 2000612. DOI: 10.1183/13993003.00612-2020.
18. Hsieh, A., Assadina, N., & Hackett, T.L. (2023). Airway remodeling heterogeneity in asthma and its relationship to disease outcomes. *Frontiers in physiology*, 14, 1113100. DOI: 10.3389/fphys.2023.1113100.
19. Kim, M.L., Sung, K.R., Kwon, J., & Shin, J.A. (2020). Statins Suppress TGF- β 2-Mediated MMP-2 and MMP-9 Expression and Activation Through RhoA/ROCK Inhibition in Astrocytes of the Human Optic Nerve Head. *Investigative ophthalmology & visual science*, 61(5), 29. DOI: 10.1167/iov.61.5.29.
20. Mehrabi, S., Torkan, J., & Hosseinzadeh, M. (2021). Effect of atorvastatin on serum periostin and blood eosinophils in asthma – a placebo-controlled randomized clinical trial. *The Journal of international medical research*, 49(12). DOI: 10.1177/03000605211063721.
21. Saadat, S., Mohamadian Roshan, N., Aslani, M.R., & Boskabady, M.H. (2020). Rosuvastatin suppresses cytokine production and lung inflammation in asthmatic, hyperlipidemic and asthmatic-hyperlipidemic rat models. *Cytokine*, 128, 154993. DOI: 10.1016/j.cyto.2020.154993.
22. Nageeb, E.S., Abumossalam A.M., Arram E.O., Aboshehata M.E. (2019). Evaluation of the effect of statin therapy on airway inflammation and clinical outcome of moderate and severe bronchial asthma. *The Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*, 68, 328-337.
23. Hu, G., Dong, T., Wang, S., Jing, H., & Chen, J. (2019). Vitamin D₃-vitamin D receptor axis suppresses pulmonary emphysema by maintaining alveolar macrophage homeostasis and function. *EBioMedicine*, 45, 563-577. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.06.039.
24. 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.
25. Ojiaku, C.A., Chung, E., Parikh, V., Williams, J.K., Schwab, A., Fuentes, A.L., ... & Panettieri, R.A., Jr. (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.
26. 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.
27. 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. DOI: 10.1186/s12890-016-0254-9.
28. Han, Y.Y., Forno, E., & Celedón, J.C. (2017). Vitamin D Insufficiency and Asthma in a US Nationwide Study. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*, 5(3), 790-796.e1. DOI: 10.1016/j.jaip.2016.10.013.
29. Zhu, Y., Jing, D., Liang, H., Li, D., Chang, Q., Shen, M., Pan, P., Liu, H., & Zhang, Y. (2022). Vitamin D status and asthma, lung function, and hospitalization among British adults. *Frontiers in nutrition*, 9, 954768. DOI: 10.3389/fnut.2022.954768.
30. Han, W., Li, J., Tang, H., & Sun, L. (2017). Treatment of obese asthma in a mouse model by simvastatin is associated with improving dyslipidemia and decreasing leptin level. *Biochemical and biophysical research communications*, 484(2), 396-402. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.01.135.
31. Wang, Z., Zhang, H., Sun, X., & Ren, L. (2016). 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. *Molecular medicine reports*, 14(3), 2389-2396. DOI: 10.3892/mmr.2016.5563.
32. Mohammadzadeh, I., Darvish, S., Qujeq, D., Hajiahmadi, M., & Vaghari-Tabari, M. (2020). Association of serum 25-OH vitamin D₃ with serum IgE and the Pediatric Asthma Severity Score in patients with pediatric asthma. *Allergy*

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

and asthma proceedings, 41(2), 126-133. DOI: 10.2500/aap.2020.41.190025.

33. Sobczak, M., & Pawliczak, R. (2022). Does Vitamin D Work Synergistically with Anti-Asthmatic Drugs in Airway Remodeling? *International journal of molecular sciences*, 23(21), 12798. DOI: 10.3390/ijms232112798.

34. Park, J.E., Pichiah, P.B. T., & Cha, Y.S. (2018). Vitamin D and Metabolic Diseases: Growing Roles of Vitamin D. *Journal of obesity & metabolic syndrome*, 27(4), 223-232. DOI: 10.7570/jomes.2018.27.4.223.

35. Alabed, M., Elemam, N.M., Ramakrishnan, R.K., Sharif-Askari, N.S., Kashour, T., Hamid, Q., & Halwani, R.

(2022). Therapeutic effect of statins on airway remodeling during asthma. *Expert review of respiratory medicine*, 16(1), 17-24. DOI: 10.1080/17476348.2021.1987890.

36. Ramadan, A., Sallam, S., Yousef, R., Elsheikh, M., Ali, A., Elhussen, Y., & Ishak, S. (2022). 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 Macedonian Journal of Medical Sciences*, 10, 1358-1364.

37. Sun, S., Han, W., & Hao, W. (2017). Clinical studies of simvastatin in treatment of adult-onset obesity with asthma. *Biomedical Research*, 28(14), 6514-6517.

COMPARATIVE ASSESSMENT OF THE TREATMENT EFFECTIVENESS OF ASTHMA PATIENTS WITH OBESITY DEPENDING ON THE AGE OF DEBUT

©V. V. Kachkovska, L. N. Prystupa

Sumy State University

SUMMARY. The aim – comparative evaluation of the clinical and laboratory effectiveness of atorvastatin and vitamin D in addition to basic treatment of asthma patients with obesity depending on the age of onset.

Material and Methods. 195 asthma patients with obesity and 95 practically healthy individuals were examined. Patients were divided into two groups depending on the age of asthma onset: the 1st group included 100 patients with an early onset, and the 2nd group – 95 with a late onset. Patients with complete control at baseline visit and those who achieved control after adjustment of baseline treatment were excluded from further study. Patients of I (n=65) and II groups (n=68) were divided into subgroups A, B and C: IA (n=23) and IIA (n=22) subgroups received basic treatment in combination with vitamin D; IB (n=20) and IIB (n=25) – with atorvastatin; IC (n=22) and IIC (n=21) – only basic therapy. TGF- β 1 level was determined using IBL International GMBH (Hamburg, Germany) enzyme immunoassay kits. The content of 25(OH)D was determined by an immunochemical method with chemiluminescence detection (Abbott Diagnostics, USA). Asthma control was assessed using the ACQ-5 questionnaire. The study was approved by the Bioethics Commission of the Educational and Scientific Medical Institute of Sumy State University. Statistical analysis of the obtained results was carried out using the SPSS-17 program.

Results. The level of TGF- β 1 in patients with early asthma with obesity did not change against the background of basic treatment, however was lower, in groups with a combination of atorvastatin and vitamin D ($p=0.001$) and was lower compared to that in patients with IB and IC subgroups. In patients with late-onset asthma, the level of TGF- β 1 was lower in IIA ($p=0.001$) and IIB ($p=0.001$) subgroups. A decreasing in TGF- β 1 was accompanied by an increase in the level of vitamin D only in patients with IA ($p=0.001$) and IIA ($p=0.001$) subgroups. A medium-strength negative correlation was found in patients of the I ($r= - 0.523$; $p=0.001$) and II ($r=- 0.379$; $p=0.001$) groups between the level of vitamin D and TGF- β 1. There was an increase in the level of asthma control in patients of IA and IB subgroups, but it was higher in IA compared to patients of B ($p=0.001$) and C ($p=0.001$) subgroups. Control of late asthma increased in patients of all subgroups, but its level was higher in patients with IIB compared to IIA ($p=0.001$) and IIC ($p=0.017$) subgroups. Lung Function significantly increased in patients with early asthma in the group who received basic treatment with vitamin D, and in patients with late asthma with the add-on of atorvastatin.

Conclusions. The content of TGF- β 1 significantly decreased in patients of IA, IIA and IIB subgroups. Vitamin D content increased in patients of IA and IIA subgroups. A medium strength correlation was revealed in patients of I ($r=-0.523$; $p=0.001$) and II ($r=-0.379$; $p=0.001$) groups between the content of vitamin D and TGF- β 1. Higher control and better improvement of lung function were in patients with early asthma and obesity who had the combination of basic therapy with vitamin D, and in patients with late asthma with the add-on of atorvastatin.

KEY WORDS: asthma; obesity; debut; transforming growth factor- β ; control; lung function; atorvastatin; vitamin D.

Отримано 25.01.2024

Електронна адреса для листування: vladu_dytko@ukr.net