

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА РОЛЬ ПРОЗАПАЛЬНОГО ЦИТОКІНУ IL-26 В РОЗВИТКУ ТА КЛІНІЧНОМУ ПЕРЕБІГУ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ В ПОЄДНАННІ З ОЖИРІННЯМ І СТРАТЕГІЯ ЛІКУВАННЯ

Я. М. Авраменко^{*B,D,C}, І. П. Кайдашев^{A,E,F}

Полтавський державний медичний університет, Полтава, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Резюме. В Україні та світі одночасно зростає захворюваність на бронхіальну астму (БА) та ожиріння серед дитячого і дорослого населення, що є серйозною проблемою громадського здоров'я та менеджменту охорони здоров'я. Сучасні дослідження пов'язують патогенетично обидва захворювання.

Мета роботи: проаналізувати патогенетичний взаємозв'язок між БА та ожирінням, сформулювати клінічне розуміння, патофізіологію фенотипів астми та ожиріння, вплив та ефективність стратегій лікування ожиріння та його поєднання з БА.

Матеріали та методи. Аналітичний огляд наукових публікацій за темою виконаний з використанням баз наукових бібліотек, пошукових систем Google Scholar, Pub Med, Science Direct та ін.

Результати. На сьогодні запропоновані різні гіпотези для пояснення зв'язку між ожирінням і астмою, такі як загальна генетична схильність, порушення розвитку організму, змінені механіки дихання, наявність системного запального процесу та підвищена поширеність супутніх захворювань у цієї когорти пацієнтів. Пацієнти з ожирінням і БА мають більше симптомів, тяжчий перебіг БА, недостатню ефективність стандартного лікування, прогресивне погіршення якості життя. Незважаючи на більш ніж десятиріччя досліджень зв'язку цих захворювань, точні механізми, які лежать в основі взаємодії ожиріння з астмою, залишаються до кінця нез'ясованими та потребують подальшого вивчення. Розуміння механізму зв'язку між ожирінням і астмою може призвести до розробки нових ефективних терапевтичних стратегій для лікування цієї чутливої групи населення.

Висновки. Поширеність захворювання, економічні витрати на лікування та його малоефективність потребують подальших наукових досліджень в даному напрямку. Необхідно визначити роль нових біомаркерів, в тому числі IL-26, в розвитку та клінічному перебігу БА в поєднанні з ожирінням й підвищити ефективність лікування таких хворих.

Ключові слова: бронхіальна астма, ожиріння, системне запалення, ендотипи, цитокіни, біомаркери, IL-26.

1. Особливості локального та системного запалення при бронхіальній астмі

Бронхіальна астма (БА) — це гетерогенне, складне респіраторне захворювання, що характеризується хронічним запаленням дихальних шляхів та супроводжується типовими респіраторними симптомами (сухий кашель, хрипи, стиснення в грудній клітці та/або задишка), оборотною обструкцією і гіперреактивністю дихальних шляхів. Гетерогенність БА є основною ознакою, що ускладнює клініцистам визначення правильного фенотипу та підтвердження діагнозу БА на основі клінічної історії (початок, тривалість, контроль симптомів, загострення тощо), респіраторних функціональних порушень, біомаркерів та відповіді на лікування [1]. Неоднорідність БА ускладнює і розуміння патофізіологічних механізмів цього захворювання. Гетерогенна природа БА призвела до визначення її як загального терміну, а не як унікального захворювання, що охоплює кілька аспектів і ознак, які можуть збігатися, що робить лікування пацієнтів з БА складним і вимагає точного фенотипування і ендотипування цього захворювання. Точне визначення ендотипів має центральне значення для ліку-

вання осіб з БА через властиві терапевтичні та прогностичні наслідки (таблиця 1) [2].

Так як очевидно існує безліч взаємодій між різними фізіологічними, клітинними і молекулярними особливостями БА, що обумовлює кілька категорій пацієнтів з різними особливостями або фенотипами: алергічна, неалергічна, з пізнім дебютом, асоційована з ожирінням тощо [1]. Для уточнення гетерогенності БА була розроблена концепція ендотипів БА, залежно від типу запалення, пов'язаного з патогенезом захворювання. Було запропоновано два ендотипи БА, засновані на типі відповіді імунних клітин, які відповідають за патогенез захворювання. БА 2 типу пов'язана із запаленням, опосередкованим клітинами Т-хелперами 2 (Th2), тоді як БА іншого типу характеризується переважно запаленням, опосередкованим клітинами Th1 та/або Th17 [2, 3]. Один ендотип може бути в основі декількох фенотипів, оскільки ендотип є молекулярною основою фенотипів [2]. Згідно цієї концепції окреслено два широкі запальні фенотипи в дихальних шляхах астматиків — з еозинофільним запаленням та із запаленням, в якому домінують нейтрофіли [1, 4].

Початок БА вже давно пов'язують з еозинофільним запаленням, а також активацією тучних клітин, опосередкованою IgE, яку зазвичай описують як компонент

Таблиця 1. Ендотипи та фенотипи БА [2]

Ендотип	Фенотип	Клінічні характеристики	Молекулярний механізм	Біомаркери	Природнича історія
3 високим рівнем T ₂ * запалення (T ₂ -БА)	Атопічний	Добре визначений, ранній початок, чутливий до стероїдів	Алергічна сенсibiliзація	Кількість еозинофілів у крові/мокротинні, сироватковий специфічний IgE, високий FeNO, високий загальний та алергенспецифічний IgE	Піддається ідентифікації та лікуванню, функція легень збережена
	Пізній початок	± супутній хронічний риносинусит з поліпами носа, стійкий до стероїдів	Ентеротоксин золотистого стафілокока	Кількість еозинофілів у крові/мокротинні, високий рівень FeNO	Тяжкий початок, частіші загострення
	Аспірин-асоційовані респіраторні захворювання	Початок у дорослих	Порушення регуляції метаболізму арахідонової кислоти	Кількість еозинофілів у крові/мокротинні, LTE ₄ сечі	Тяжкий початок, часті загострення
3 низьким рівнем T ₂ запалення (не-T ₂ — БА)	Неатопічний	Початок у дорослих, пауці-гранулоцитарний або нейтрофільний	NLRP3/IL-1 β, змінена експресія мікро-РНК, Th17	Індукована кількість нейтрофілів у мокротинні, MMP-9 у БАЛ	Варіабельність перебігу та функції легень
	Курці	Літні люди	Окислювальний стрес, змішаний Th2 високий/Th2 низький	Індукована кількість нейтрофілів у мокротинні	Частіші загострення, знижена функція легень
	Пов'язаний з ожирінням	Жіноча стать	Окислювальний стрес, нейтрофіли, підвищена вроджена імунна активація	Сироватковий IL-6 (IL-26)**	Виражена симптоматика, функція легень збережена
	Люди похилого віку	Від > 50 до > 65 років на початку	Імунодефіцит, запалення Th1/Th17	Індукована кількість нейтрофілів у мокротинні	Стійкий до стероїдів

Примітка: *T₂ запалення при якому провідну патогенетичну роль виконують Т-хелперні клітини 2 типу;

**Можливість використання IL-26 як біомаркера обговорено в розділі 2 даної статті.

«атопічного маршу». Однак нейтрофільне запалення спостерігається під час загострень БА і, що важливо, у підгрупах пацієнтів з тяжкою формою БА. Тяжка форма нейтрофільної БА, яка, як правило, характеризується хронічним запаленням дихальних шляхів, рефрактерним до кортикостероїдів, вимагає більш глибоких досліджень, оскільки її патогенез недостатньо вивчений, тому й не існує ефективного лікування пацієнтів [5, 6]. Кількість еозинофілів та нейтрофілів у крові відображає основні запальні закономірності та може вказувати на важливі відмінності в клінічних ознаках БА та опосередковано диференціювати фенотипи БА у дорослих [7]. Хоча місцева інфільтрація еозинофілами і тучними клітинами та їх роль у захворюванні давно визнані, нейтрофільна інфільтрація також оцінюється в багатьох клінічних дослідженнях, де нейтрофілоз дихальних шляхів пов'язують з тяжкістю БА. Однак сьогодні все більше визнається, що нейтрофіли є гетерогенною популяцією, а більш точне фенотипування цих клітин допомагає окреслити різні підтипи БА [8, 9]. В цілому, ці дослідження підкреслюють потенційно важливу роль нейтрофілів при БА [10, 11].

Сьогодні привертає увагу саме тяжка форма БА та наявність складного запального процесу, який їй притаманний [12]. Було виявлено тяжкий кластер БА, в якому у пацієнтів спостерігалось найбільше порушення функції легень зі стійким підвищенням еозинофілів в рідині бронхо-альвелярного лаважу в поєднанні з високою кількістю нейтрофілів і оксидом азоту, що видихається (FeNO, фракційно видихуваний оксид азоту). Ці дані свідчать про те, що еозинофільне запалення також може бути рефрактерним до стероїдів і, можливо, комбіноване еозинофільне/нейтрофільне запалення може бути маркером найбільш тяжкої форми захворювання [13]. Зважаючи на

ці дані, можна говорити про механізм складного перебігу фенотипів БА і багато прогалин все ще залишається в знаннях щодо цього [1, 14].

В основі розподілу фенотипів БА є переважання одного із типів запалення чи їх комбінації. Традиційно типи запалення диференціюються згідно типу Т-хелперів, які переважають у запальній відповіді. Th-клітини, які здійснюють імунні відповіді на різні патогени, диференціюються від наївних CD4 Т-клітин на кілька підмножин, які стимулюють і регулюють імунні реакції проти різних типів патогенів, а також беруть участь в патогенезі різноманітних захворювань, пов'язаних з імунітетом [15]. Гетерогенна експресія цитокінів в межах одного і того ж ефекторного стану Т-хелперів у відповідь на зміну умов *in vivo* та взаємозв'язок між CD4 Т-клітинами формують складні імунні мережі при запаленні дихальних шляхів. Сьогодні виявлено, що різноманітний масив Т-клітин сприяє всім ендотипам БА в патогенній та регуляторній ролі [16, 17]. При БА імунна відповідь в дихальних шляхах в основному обумовлена Т-хелперами, представленими клітинами Th1, Th2 і Th17 (особливо Th2 клітинами) [18]. Клітини Th1 і Th2 обумовлюють два різних профіля експресії цитокінів серед CD4 Т-клітин, що викликає дві взаємовиключні імунні відповіді [19]. Перша характеризується запаленням, що пов'язане з Th2 з високою експресією відповідних цитокінів (інтерлейкінів IL-4, -5, -13) та традиційно високим рівнем еозинофілів й імуноглобуліну Е (IgE). Друга підгрупа асоційована зі складнішим так званим не-Th2 (Non-T2) запаленням. У ньому певну роль відіграють уроджені лімфоїдні клітини 2-го типу (ILC-2), Th-17 та ін. У цьому випадку рівні IgE та IL-4 не підвищуються, а запалення може бути також нейтрофільним чи взагалі пауцігранулоцитарним [20,

21]. Пауцігранулоцитарна БА є окремим фенотипом БА, при якому не спостерігається значущого підвищення числа еозинофілів або нейтрофілів в мокротинні або крові, а протизапальна терапія є неефективною в контролі симптомів БА [22].

Сьогодні визначають і змішаний тип БА [9]. Докази показують збіги між фенотипами, пов'язаними з T2, не-T2 (Non-T2) і змішаним запаленням T2/не-T2, тому перекриття фенотипів не можна ігнорувати [1]. Довгий час вважалося, що Th1 клітини відіграють захисну роль при БА, завдяки імунній відповіді Th1, коли внутрішньоклітинні патогени безпосередньо активують дендритні клітини, що продукують IL-12, щоб індукувати диференціювання Th1 клітин [23]. Вважається, що основним механізмом алергенспецифічної імунотерапії при алергічній БА є перехід від відповіді Th2 до Th1, що супроводжується підвищенням рівнів IFN- γ і зниженням рівня IL4 [24]. IFN- γ може послаблювати активність генів, індукованих IL-4, які сприяють алергічному запаленню дихальних шляхів і їхньому ремоделюванню [25].

Доведено патогенетичну роль Th1-клітин у пацієнтів з тяжкою формою БА. Виявлено, що алерген-специфічні Th1-клітини не можуть зрівноважити гіперреактивність дихальних шляхів, індуковану Th2-клітинами, але викликають тяжке запалення дихальних шляхів [17]. У тяжких астматиків виявлено домінуючі профілі експресії цитокінів, асоційованих з Th1, і нейтрофільне запалення [26]. Нейтрофільний запальний процес є одним із компонентів такого хронічного запалення за Th1-типом, що характеризується збільшенням нейтрофілів, макрофагів, T-лімфоцитів. Th1-прозапальні клітини запускають підвищену клітинно-опосередковану відповідь, яка призводить до вивільнення різних цитокінів та медіаторів (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α , гранулоцитарно-макрофагальний колоніестимулюючий фактор, розчинні молекули міжклітинної адгезії-1), які є ключовими компонентами балансу прогресування запалення та, відповідно, і патології [25–27]. Так як запалення при БА має складний шлях формування, що включає численні медіатори, сьогодні йде пошук нових медіаторів та визначення їх можливої ролі у тяжкій БА. Так, було визначено, що інтерлейкін-26 (IL-26), як член сімейства цитокінів IL-10, поширений в дихальних шляхах людини і індукує вироблення прозапальних цитокінів [28]. В останні роки описані інноваційні властивості IL-26. Дослідження показали, що коли ДНК вивільняється з пошкоджених клітин, вона зв'язується з IL-26, який грає роль молекули-носія для позаклітинної ДНК, додатково сприяючи її зв'язуванню на місці запалення. Цей механізм дії вказує на те, що IL-26 може служити як драйвером, так і стимулом запального процесу дихальних шляхів [29]. Аналіз експресії IL-26 при тяжкій формі БА як у периферичній крові, так і в індукованому мокротинні показав, що концентрації IL-26 вищі у сироватці крові та індукованому мокротинні пацієнтів з БА, ніж у групі

контролю. Крім того, експресія білка IL-26 та мРНК була значно підвищена у клітинах мокротиння астматиків. Таким чином, IL-17 та IL-26 може відігравати активну роль у патогенезі БА, стимулюючи мононуклеарні клітини для створення прозапального мікрооточення [30].

2. Вплив ожиріння на перебіг БА: особливості локального і системного запалення

Сьогодні численні епідеміологічні дослідження показують, що захворюваність на БА зростає одночасно з ожирінням. Швидка урбанізація та вестернізація країн призвели до споживання більшої кількості харчової енергії зі зниженням щоденної активності, що призвело до зростання епідемій ожиріння. Поширеність надмірної ваги та ожиріння серед хворих на БА становить 31,1 % та 46,0 % відповідно [31]. Епідеміологічний зв'язок між БА та ожирінням був вперше підкреслений у дослідженні, проведеному Samargo C. та ін. ще в 1999 р. [32]. Економічні витрати та загальна захворюваність визначають важливість розуміння взаємодії БА та ожиріння. Ожиріння може відігравати важливу роль у розвитку, тяжкості та контролі БА, але ще потрібно встановити, чи ожиріння сприяє розвитку БА, а також є фактором чи супутнім захворюванням. Останні дослідження показують, що взаємодія між ожирінням і БА є більш складною, ніж повідомлялося досі, і виходить за рамки простого зв'язку між надмірною масою тіла та БА [31].

Ожиріння пов'язане з метаболічною дисфункцією, але основні метаболічні ознаки, що включають клінічні та запальні профілі БА при ожирінні вивчені недостатньо і його вплив на різні ендотипи астми недостатньо добре вивчені. Відомо, що пацієнти з ожирінням мають підвищений ризик розвитку БА, а астматики з ожирінням мають більш виразні симптоми, більш часті та тяжкі заострення, знижену відповідь на деякі ліки від БА, а тому, відповідно, і значне погіршення якості життя та прогноз виживання. Ожиріння є критичним фактором ризику заострення БА через системне запалення, а БА, пов'язана з ожирінням, вказана як окремий фенотип БА в ряді робіт [31, 32]. Також були виявлені специфічні субфенотипи БА та ожиріння. Різні патофізіологічні механізми, включаючи механічні, запальні, метаболічні та пов'язані з мікробіомами, беруть участь у поширенні фенотипів ожиріння та БА. Фенотипи БА і ожиріння складні та дуже варіабельні між людьми. БА, пов'язана з ожирінням, може складатися з фенотипу БА з пізнім початком, викликаного ожирінням, або фенотипом БА з раннім початком, де наявні симптоми посилюються збільшенням маси тіла. Існують відмінності між хворими на БА з ожирінням і без ожиріння, але дослідження також демонструють, що фенотипи БА гетерогенні серед людей з ожирінням, особливо щодо ступеня контролю та відповіді на лікування інгаляційними кортикостероїдами (ІКС) [31]. Хоча синдром ожиріння та БА складний і багатогранний, основна

кількість даних вказує на неозинофільні запальні механізми на молекулярному рівні. Цікаво, що ожиріння зміщує диференціювання CD4⁺ клітин у бік Th1, що пов'язане з рефрактерністю БА до стероїдів. Також залучені додаткові шляхи вродженої імунної відповіді, що включають Th17 та ILC. Унікально те, що саме ILC 3 типу (ILC3), які експресують як IL-17, так і IL-22 пов'язані з БА і з ожирінням [33].

Хронічне ожиріння викликає незначне запалення в жировій тканині, яке називається «метазапаленням», що в основному опосередковане макрофагами та не пов'язане з інфекцією чи пошкодженням тканин [34]. Жирова тканина є важливим джерелом адипокінів, таких як прозапальний лептин, який виробляється в надлишку при ожирінні, і адипонектин з протизапальною дією, синтез якого знижений. Запальний процес також включає синтез прозапальних цитокінів, таких як IL-1 β , IL-6, TNF α , які також беруть участь у патогенезі БА. Навпаки, при астмі, такі цитокіни як IL-4, IL-5, IL-13 та IL-33, сприяють нормалізації маси тіла. Вважається, що регуляторні ефекти імунomodуючих шляхів, що лежать в основі обох захворювань, є одним із механізмів, завдяки якому ожиріння підвищує ризик і тяжкість БА [34, 35].

Велика частина літератури щодо взаємозв'язку між ожирінням, запаленням дихальних шляхів і БА зосереджена на ролі лептину [35, 36]. Лептин є адипокіном, безпосередньо пов'язаним з прозапальним фенотипом, пов'язаним з ожирінням. Було продемонстровано, що лептин пригнічує адипогенез, сприяє демаркації жиру, сприяє хронічному запальному стану, підвищує чутливість до інсуліну та сприяє ангиогенезу. Лептин, регулятор імунної відповіді, причетний і до патогенезу астми [36]. Повідомляється, що лептин здатний секретуватися легеневи епітеліальними клітинами, включаючи бронхіальні епітеліальні клітини, пневмоцити II типу та ліпофібробласти, а також виявляється у індукованому мокротинні, біоптатах проксимальних дихальних шляхів, рідині бронхоальвеолярного лаважу та периферичній легеневої тканині відповідно [37-38]. Таким чином, лептин виступає у ролі центрального медіатора запалення при ожирінні, який, як було показано, регулює проліферацію та активацію T-клітин, рекрутує та активує моноцити та макрофаги, а також сприяє ангиогенезу [37] та може бути предиктором ризику і прогностичним маркером БА [36].

В теперішній час відомі механізми, які сприяють виникненню БА, пов'язаної з ожирінням, серед яких механічний вплив надлишку жирової тканини, порушення синтезу адипокінів та зміни імунної регуляції [37]. Кожний з них впливає на функцію гладенької мускулатури дихальних шляхів. Механічне жирове навантаження змінює розтягнення гладенької мускулатури дихальних шляхів, впливаючи на геометрію їх стінки, скорочувальну здатність гладенької мускулатури дихальних шляхів і надходження інгаляційних лікарських препаратів [38].

Сьогодні тривають пошуки цитокінів, які можуть мати важливе значення в патогенезі БА саме з ожирінням та можуть застосовуватися як біомаркери. Є дослідження, які дозволяють вважати IL-26 новим біомаркером запалення нижніх дихальних шляхів у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) із різною масою тіла [39]. Доведено, що IL-26 в індукованому мокротинні асоціюється з рівнем системного запалення, функцією легень і масою тіла у пацієнтів з ХОЗЛ [40]. Описане комплексне залучення IL-26 при бактеріальній інфекції легень. Згідно спостережень, IL-26 бере участь у патогенезі злоякісного плеврального випоту. Також IL-26 активує макрофаги і полегшує знищення мікобактерій туберкульозу. Окрім того, IL-26 може бути причетний до патогенезу інших хронічних запальних та аутоімунних захворювань. Так, зазначають його роль у запальних захворюваннях кишківника, аутоімунному гепатиті, ревматоїдному артриті [35]. IL-26 є нещодавно відкритим членом надродина IL-10, який має 24,7 % ідентичності амінокислот і 47 % схожості з IL-10. Було показано, що IL-26 експресується або в імунних, або в неімунних клітинах. Активовані CD4⁺ T-хелпери (Th1 і Th17 клітини є основними секреторами IL-26, тоді як CD4⁺ регуляторні T-клітини (Treg) і Th2 клітини майже не експресують цей цитокін [40]. Порівняння наївних і CD4⁺ T-клітин пам'яті щодо експресії IL-26 показало, що наївні T-клітини експресують IL-26 на нижчих рівнях, що вказує на те, що цей цитокін може бути маркером для високодиференційованих клітин Th17 [33]. Повідомлялося, що T-клітини (CTL) і IL-22-експресуючі природні клітини-кілери (NK), присутні в пов'язаних зі слизовою оболонкою лімфоїдних тканинах (NK22 або вроджені лімфоїдні клітини 3 (ILC3)), також виробляють IL-26 [10]. Експресія IL-26 в інших імунних клітинах, таких як моноцити та макрофаги, також спостерігалася, але на низькому рівні порівняно з T-клітинами, і його експресія посилюється при стимуляції LPS та IFN- γ [10].

IL-26, як член сімейства IL-10, вважається цитокіном з унікальною структурою та широким спектром функцій. Завдяки іншому геномному розташуванню та унікальній структурі білка цей цитокін виділяється серед інших представників родини IL-10. IL-26 виділяється різними клітинами, включаючи T-хелпери, макрофаги, синовіоцити та нейтрофіли, у яких клітини Th17 вважаються основними продуцентами цього цитокіну при багатьох запальних станах. Після зв'язування зі своїм рецепторним комплексом, тобто IL-10R1/IL-20R2, IL-26 активує декілька сигнальних медіаторів, особливо STAT1/STAT3, для сприяння запаленню [40]. IL-26 досліджували в різних контекстах, таких як аутоімунні захворювання, рак та інфекції. Так, цей цитокін майже сприяє розвитку раку, хоча він відіграє суперечливі ролі, такі як сприяння або полегшення гіперчутливості. Завдяки катіонній структурі та здатності зв'язуватися з бактеріальни-

ми структурами IL-26 виконує антибактеріальну роль. Крім того, IL-26, посилюючи функції знищення цитотоксичних лімфоцитів, здійснює противірусну дію. Хоча IL-26 вважається протиінфекційним цитокином, його надмірна реактивність може загострити інфекцію. Враховуючи особливості IL-26 та причетність до T1 запалення, він може бути внаслідок цього біомаркером БА, пов'язаною з ожирінням. Сучасне дослідження [41] довело, що IL-26 підвищений в конденсаті видихуваного повітря у пацієнтів з помірною та тяжкою астмою в поєднанні з ожирінням та без ожиріння, тобто може бути перспективним біомаркером цих захворювань.

3. Лікувально-реабілітаційні програми у хворих на БА з ожирінням

У пацієнтів з БА, пов'язаною з ожирінням, спостерігається велика неоднорідність експресії запальних і клінічних біомаркерів, що може ускладнити ідентифікацію потенційних терапевтичних втручань. Такі пацієнти, як вже зазначалося, зазвичай демонструють більш тяжкий перебіг захворювання з меншою реакцією на стандартні методи лікування БА в порівнянні із пацієнтами з нормальною масою тіла. Тому, сьогодні взаємодія між ожирінням і БА є перспективною областю досліджень для розробки методів лікування, які можуть принести користь пацієнтам у цій унікальній демографічній групі [41].

Негативний вплив ожиріння на БА може бути частково опосередкований механічним впливом на функцію легень, а більшість методів лікування БА спрямовані лише на запальні шляхи в легенях, щоб допомогти поліпшити симптоми, знизити ризик загострень і уникнути довгострокових ускладнень [42]. Для пацієнтів із БА, пов'язаною з ожирінням, сучасні стратегії лікування значною мірою покладаються на максимальне використання бронходилататорів короткої та тривалої дії, антагоністів лейкотрієнових рецепторів та ІКС, біологічних препаратів, незважаючи на меншу ефективність цих методів лікування для пацієнтів з ожирінням порівняно з їх пацієнтами, які мають нормальну масу тіла. При тому, що ІКС є найбільш вживаною і вивченою традиційною терапією при БА, пацієнти з астмою, пов'язаною з ожирінням, демонструють знижену відповідь на дану терапію, що пояснюється альтернативними шляхами запалення, які відіграють роль у цьому захворюванні, а також механічним впливом ожиріння на дихальні шляхи [43]. В свою чергу прийом пероральних кортикостероїдів також несе ризики, такі як збільшення маси тіла, порушення метаболізму внаслідок побічних ефектів цього класу препаратів і може навіть негативно погіршити функцію легень у астматиків з пізнім початком ожиріння. Є дослідження, які вказують, що стан астматиків з ожирінням погіршується після збільшення дози ІКС, знижується форсована життєва ємність легень (ФЖЄЛ) (FVC), знижується кількість еозинофілів та підвищується кількість нейтрофілів в мокротинні.

Збільшення дози ІКС за відсутності еозинофільного запалення або за наявності рестрикції чи нейтрофільозу бронхів призводить до погіршення контролю БА [44]. Відзначають перспективність терапії мускариновими агоністами тривалої дії (МАТД) (LAMA) для нееозинофільної БА, яка зазвичай спостерігається серед астматиків з ожирінням із пізнім початком. Недавнє дослідження, присвячене аналізу даних, зібраних з п'яти клінічних випробувань III фази тіотропіуму, показало, що він був ефективний як додаткова терапія у пацієнтів з ожирінням з помірною або тяжкою БА, які вже приймали інші ліки від БА, включаючи ІКС та ІКС і β_2 -агоністи тривалої дії (БАТД). Покращення було вищим у пацієнтів, які отримували монотерапію ІКС при додаванні тіотропіуму, порівняно з пацієнтами, які отримували ІКС-БАТД в комбінації з тіотропіумом [45].

Триває робота з вивчення ефективності біологічних методів лікування в популяції осіб з ожирінням і тяжкою персистуючою БА. В одному проспективному дослідженні, пацієнти, які отримували омалізумаб (anti-IgE-антитіла), мали поліпшення контролю захворювання та функції легень, а також зменшення кількості загострень та використання рятувальних ліків протягом 12-місячного періоду дослідження. Однак ці дані не є однозначними, оскільки інше дослідження показує зниження ефективності омалізумабу у пацієнтів з ожирінням порівняно з хворими без ожиріння [46]. В свою чергу бенралізумаб (anti-IL5) при БА з ожирінням, показав, що пацієнти з індексом маси тіла (ІМТ) більше 35 кг/м^2 з меншою ймовірністю знижували частоту загострень порівняно з пацієнтами з ІМТ менше 35 кг/м^2 . У пацієнтів із астмою, пов'язаною з ожирінням, які отримували тезепелумаб (anti-TSLP), спостерігалось зниження частоти загострень порівняно з контрольними суб'єктами, незалежно від кількості еозинофілів периферичної крові. Використання тезепелумабу є перспективним для пацієнтів у цій популяції через його широкий вплив на запалення T2 та не-T2 [47].

Однак все більше визнається, що пацієнти з БА, пов'язаною з ожирінням, демонструють більш серйозні симптоми при збільшенні використання традиційних ліків. Були спостереження, як реакції на біологічну терапію БА, спрямовану на цитокини Th2, мали позитивну дію у астматиків з низьким ІМТ і викликали загострення БА при ожирінні. Навіть було виявлено посилення симптомів та зниження специфічної для БА якості життя після стаціонарного лікування, незважаючи на контроль інших змінних, включаючи стать, вік, расу, статус куріння та соціально-економічний статус [48]. Таким чином, сьогодні особливість терапії БА з ожирінням полягає в націлюванні на основні аберрантні процеси, такі як вирішення проблеми стероїдної резистентності, мікробіом, метаболізм та пошук підходів до зниження маси тіла. У цих пацієнтів саме лікування ожиріння має бути першочерговим лікуванням [46].

Сьогодні нехірургічне вменшення маси тіла, яке називають «зміною способу життя», часто використовується як початковий підхід до лікування ожиріння. Зміни способу життя включають численні дискретні втручання для зниження маси тіла, такі як дієти, поведінкові консультації та режими фізичних вправ. Огляд нещодавніх досліджень, які зосереджувалися на нехірургічному зменшенні маси тіла у хворих на БА з ожирінням, виявив широкий спектр застосованих стратегій і тривалості різноманітних програм зниження маси тіла [32].

Дієта з високим вмістом жирів пов'язана з гіперреакцією дихальних шляхів у людей [49], так як прийом їжі з високим вмістом жирів посилює нейтрофільне запалення дихальних шляхів і знижує реакцію на бронходилататори. У зв'язку з цим західна дієта, яка характеризується, в широкому сенсі, високим вмістом насичених жирів і простих цукрів з низьким вмістом продуктів рослинного походження, найбільше пов'язана з підвищеним ризиком запальних захворювань, включаючи БА. Останні дані свідчать щодо несприятливого впливу західної дієти на запалення жирової тканини та її причинного впливу на епідемію БА [50]. На фоні дієти з високим вмістом жирів гіперчутливість дихальних шляхів була пов'язана з активністю IL3, який продукував IL-17A, а також з інфламасомами IL-1 β і NLRP3. Жирні кислоти, які підвищені після їжі з високим вмістом жиру, у людей з ожирінням, можуть активувати TLR4, який, у свою чергу, активує запалення NLRP3, що активує каспазу-1, щоб розщепити IL-1 β , роблячи його функціональним. Актуальність цього шляху демонструється підвищенням рівнів IL-1 β , TLR4 і NLRP3 в легенях астматиків з ожирінням [51]. Саме західна дієта (з високим вмістом пальмітинової кислоти) пов'язана із більшою запальною реакцією, ніж середземноморська дієта (з високим вмістом високоолеїнової кислоти), що було продемонстровано підвищенням рівнів TNF- α , IL-10, IL-18 та IL-1 β у когорті пацієнтів. У дієтичних продуктах харчування, включених до середземноморської дієти, рекомендується вживання риби, що передбачає споживання жирних кислот з перевагою омега-3, які здатні частково інгібувати ряд механізмів запалення та були запропоновані як захисні метаболіти при БА [52].

Дієта з високим вмістом фруктози, навіть без ожиріння, пов'язана з підвищеним рівнем асиметричного диметиларгініну (ADMA), зниженим оксидом азоту і підвищеним опором дихальних шляхів. Порушення метаболізму NO, ймовірно, відіграють певну роль як через дієту, так і через ожиріння. Було продемонстровано, що фрукти та овочі, які містять багато антиоксидантів, які важливі для зменшення рівня антиоксидантного стресу як від

впливу БА, так і від ожиріння, покращують контроль БА. У зв'язку з цим дієти, багаті овочами, явно пов'язані з цінними ефектами у запобіганні різноманітним захворюванням, у той час як дієти, багаті калоріями, і в цілому, коли ця енергія в основному забезпечується багатими жирами продуктами, тісно пов'язані з хронічними запальними процесами, такими як БА [53].

Сьогодні зосереджено увагу на вивченні специфічних дієтичних моделей і продуктів харчування у вигляді складних матриць та їх впливу на здоров'я і профілактику даного захворювання. Дієта може варіюватися від суворого обмеження калорій або заміни їжі до більш орієнтованих на пацієнта підходів, зосереджених на освіті щодо харчування. Було висунуто гіпотезу, що простий перехід від типової західної дієти до середземноморської, багатій протизапальними поживними речовинами, може бути корисною, одночасно забезпечуючи додатково зменшення системного запалення [54].

Дослідження показали, що поєднання дієти та фізичних вправ приносить більшу користь. Найвні дані свідчать про захисний ефект збільшення споживання фруктів, овочів і цільнозернових продуктів на фоні підвищення рівня фізичної активності при БА [53, 54]. Сучасні програми зниження маси тіла часто використовують обидва підходи одночасно. Так, виявлено суттєву різницю між програмою зниження маси тіла, що включає дієту та фізичні вправи (що складаються з аеробного тренування та тренування м'язів з опором), порівняно з програмою дієти без компоненту фізичних вправ. Через 3 місяці група дієти та фізичних вправ показала більш значні клінічні покращення порівняно з групою лише дієти, включаючи: кількість днів без симптомів БА, меншу поширеність розвитку обструктивного апное уві сні та менше симптомів депресії [55]. Також встановлено, що при фізичних тренуваннях середньої тривалості 12 (8–12) тижнів, які включали ходьбу, біг підтюпцем, спінінг, біг на біговій доріжці та інші тренувальні програми, пацієнти покращили контроль симптомів БА зі стандартною середньою різницею (SMD) $-0,48$ ($-0,81$ – $0,16$), функція легень дещо підвищилася з SMD $-0,36$ ($-0,72$ – $0,00$) на користь фізичних вправ [56]. Зазначають позитивний вплив дозованої ходьби на перебіг БА у пацієнтів з БА на тлі надмірної маси тіла або ожиріння на відміну від бігу та інтенсивного тренування [55]. Таким чином, пацієнтам із БА, які страждають на ожиріння, слід рекомендувати зниження маси тіла, оскільки це призводить до численних переваг для здоров'я, включаючи покращення перебігу БА. Було показано, що навіть невелика втрата маси тіла у дорослих (5–10 % маси тіла) покращує якість життя хворих на БА та поліпшує контроль над БА у більшості пацієнтів [56].

CURRENT VIEWS ON THE ROLE OF THE PRO-INFLAMMATORY CYTOKINE IL-26 IN THE DEVELOPMENT AND CLINICAL COURSE OF BRONCHIAL ASTHMA ASSOCIATED WITH OBESITY AND TREATMENT STRATEGY

Ya. M. Avramenko, I. P. Kaidashev

Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine

Abstract. In Ukraine and the world, the incidence of bronchial asthma (BA) and obesity among children and adults is simultaneously increasing, which is a serious problem of public health and health care management. Modern research links both diseases.

The aim: To analyze the pathogenetic relationship between BA and obesity, to formulate a clinical understanding, the pathophysiology of asthma and obesity phenotypes, the impact and effectiveness of strategies for the treatment of obesity and obesity in combination with BA.

Materials and methods. Analytical review of scientific publications by topic was performed using the databases of scientific libraries, search engines Google Scholar, Pub Med, Science Direct, etc.

Results. To date, various hypotheses have been proposed to explain the association between obesity and asthma, such as a general genetic predisposition, impaired body development, altered respiratory mechanics, the presence of a systemic inflammatory process, and an increased prevalence of comorbidities in this cohort of patients. Patients with obesity and BA have more symptoms, a more severe course of BA, insufficient effectiveness of standard treatment, progressive deterioration of the quality of life. Despite more than a decade of research into the association between these diseases, the exact mechanisms underlying the interaction between obesity and asthma remain largely unclear and require further study. Understanding the mechanism of the association between obesity and asthma may lead to the development of new effective therapeutic strategies for the treatment of this sensitive population.

Conclusions. The prevalence of the disease, the economic costs of treatment and its ineffectiveness require further scientific research in this direction. It is necessary to determine the role of new biomarkers, including IL-26, in the development and clinical course of BA in combination with obesity and to improve the effectiveness of treatment of such patients.

Key words: bronchial asthma, obesity, systemic inflammation, endotypes, cytokines, biomarkers, IL-26.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РОЛИ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ЦИТОКИНА IL-26 В РАЗВИТИИ И КЛИНИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ В СОЧЕТАНИИ С ОЖИРЕНИЕМ И СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ

Я. М. Авраменко, И. П. Кайдашев

Полтавский государственный медицинский университет, Полтава, Украина

Резюме. В Украине и мире одновременно растет заболеваемость бронхиальной астмой (БА) и ожирением среди детей и взрослых, что является серьезной проблемой общественного здравоохранения и бенефжента здравоохранения. Современные исследования связывают патогенетически оба заболевания.

Цель работы: проанализировать патогенетическую взаимосвязь БА и ожирения, сформулировать клинические представления, патофизиологию фенотипов астмы и ожирения, влияние и эффективность стратегий лечения ожирения и сочетания его с БА.

Материалы и методы. Аналитический обзор научных публикаций по темам проводился с использованием баз данных научных библиотек, поисковых систем Google Scholar, Pub Med, Science Direct. и т.д.

Результаты. На сегодняшний день предложены различные гипотезы, объясняющие связь ожирения и астмы, такие как общая генетическая предрасположенность, нарушение развития организма, изменение механики дыхания, наличие системного воспалительного процесса, увеличение распространенности сопутствующих заболеваний в этой когорте больных. У пациентов с ожирением и БА отмечается увеличение симптоматики, более тяжелое течение БА, недостаточная эффективность стандартного лечения, прогрессирующее ухудшение качества жизни. Несмотря на более чем десятилетние исследования связи между этими заболеваниями, точные механизмы, лежащие в основе взаимодействия между ожирением и астмой, остаются в значительной степени неясными и требуют дальнейшего изучения. Понимание механизма связи между ожирением и астмой может привести к разработке новых эффективных терапевтических стратегий для лечения этой чувствительной группы населения.

Выводы. Распространенность заболевания, экономические затраты на лечение и его неэффективность требуют дальнейших научных исследований в этом направлении. Необходимо определить роль новых биомаркеров, в том числе IL-26, в развитии и клиническом течении БА в сочетании с ожирением и повысить эффективность лечения таких больных.

Ключевые слова: бронхиальная астма, ожирение, системное воспаление, эндотипы, цитокины, биомаркеры, IL-26.

ЛІТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ricciardolo FLM, Guida G, Bertolini F, Di Stefano A, Carriero V. Phenotype overlap in the natural history of asthma. *Eur Respir Rev.* 2023;32(168):220201. doi: 10.1183/16000617.0201-2022.
2. Kuruvilla ME, Lee FE, Lee GB. Understanding Asthma Phenotypes, Endotypes, and Mechanisms of Disease. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019;56(2):219-233. doi: 10.1007/s12016-018-8712-1.
3. Theofani E, Tsitsopoulou A, Morianos I, Semitekolou M. Severe Asthmatic Responses: The Impact of TSLP. *Int J Mol Sci.* 2023;24(8):7581. doi: 10.3390/ijms24087581.
4. Vega-Rioja A, Chacón P, Fernández-Delgado L, Doukaki B, Del Valle Rodríguez A, Perkins JR, et al. Regulation and directed inhibition of ECP production by human neutrophils. *Front Immunol.* 2022;13:1015529. doi: 10.3389/fimmu.2022.1015529.
5. Zhang X, Xu Z, Wen X, Huang G, Nian S, Li L, et al. The onset, development and pathogenesis of severe neutrophilic asthma. *Immunol Cell Biol.* 2022;100(3):144-159. doi: 10.1111/imcb.12522.
6. Li L, Zhang H, Wang X, Wang Z, Cui L, Xu Y, Guan K. Upregulated antimicrobial immune response mediated by neutrophils in the development from allergic rhinitis to asthma. *Front Immunol.* 2022;13:1026121. doi: 10.3389/fimmu.2022.1026121.
7. Flinkman E, Vähätalo I, Tuomisto LE, Lehtimäki L, Nieminen P, Niemelä O, et al. Association Between Blood Eosinophils and Neutrophils With Clinical Features in Adult-Onset Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023;11(3):811-821.e5. doi: 10.1016/j.jaip.2022.11.025.
8. Ray A, Kolls JK. Neutrophilic Inflammation in Asthma and Association with Disease Severity. *Trends Immunol.* 2017;38(12):942-954. doi: 10.1016/j.it.2017.07.003.
9. Allam VSRR, Pavlidis S, Liu G, Kermani NZ, Simpson J, To J, et al. Macrophage migration inhibitory factor promotes glucocorticoid resistance of neutrophilic inflammation in a murine model of severe asthma. *Thorax.* 2023;78(7):661-673. doi: 10.1136/thorax-2021-218555.
10. Liu T, Wang FP, Wang G, Mao H. Role of Neutrophil Extracellular Traps in Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Chin Med J (Engl).* 2017;130(6):730-736. doi: 10.4103/0366-6999.201608.
11. Uddin M, Watz H, Malmgren A, Pedersen F. NETopathic Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Severe Asthma. *Front Immunol.* 2019;10:47. doi: 10.3389/fimmu.2019.00047.
12. Jiang Y, Yan Q, Zhang M, Lin X, Peng C, Huang HT, et al. Identification of Molecular Markers Related to Immune Infiltration in Patients with Severe Asthma: A Comprehensive Bioinformatics Analysis Based on the Human Bronchial Epithelial Transcriptome. *Dis Markers.* 2022;2022:8906064. doi: 10.1155/2022/8906064.
13. 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.* 2019;199(11):1358-1367. doi: 10.1164/rccm.201808-1543OC.
14. Gaston B, Gardner DD, Mahan K, Akuthota P, Mendonca EA, Durrington H, et al. Asthma innovations from the first International Collaborative Asthma Network forum. *ERJ Open Res.* 2023;9(3):00090-2023. doi: 10.1183/23120541.00090-2023.
15. Lee GR. Molecular Mechanisms of T Helper Cell Differentiation and Functional Specialization. *Immune Netw.* 2023;23(1):4. doi: 10.4110/in.2023.23.e4.
16. Tortola L, Jacobs A, Pohlmeier L, Obermair FJ, Ampenberger F, Bodenmiller B, Kopf M. High-Dimensional T Helper Cell Profiling Reveals a Broad Diversity of Stably Committed Effector States and Uncovers Interlineage Relationships. *Immunity.* 2020;53(3):597-613.e6. doi: 10.1016/j.immuni.2020.07.001.
17. Bryant N, Muehling LM. T-cell responses in asthma exacerbations. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2022;129(6):709-718. doi: 10.1016/j.anai.2022.07.027.
18. Luo W, Hu J, Xu W, Dong J. Distinct spatial and temporal roles for Th1, Th2, and Th17 cells in asthma. *Front Immunol.* 2022;13:974066. doi: 10.3389/fimmu.2022.974066.
19. Mukherjee M, Nair P. Autoimmune Responses in Severe Asthma. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2018;10(5):428-447. doi: 10.4168/air.2018.10.5.428.
20. Global Initiative for Asthma. Difficult-to-Treat and Severe Asthma. 2019. Available from: www.ginasthma.org (last accessed 02.03.2020).
21. Chen DD, Chen RC, Qiu C. Highlights of a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline for management of severe asthma (Revised Edition 2020). *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 2021;44(3):206-212. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.cn112147-20200319-00370.
22. Tliba O, Panettieri RA Jr. Paucigranulocytic asthma: Uncoupling of airway obstruction from inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(4):1287-1294. doi: 10.1016/j.jaci.2018.06.008.
23. Do-Umehara HC, Chen C, Zhang Q, Schleimer RP, Budinger GRS, Liu J. Suppression of Allergic Asthma by Loss of Function of Mizz1-mediated Th1 Skewing. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2022;67(3):346-359. doi: 10.1165/rcmb.2022-0135OC.
24. Ryan JF, Hovde R, Glanville J, Lyu SC, Ji X, Gupta S, Tibshirani RJ, et al. Successful immunotherapy induces previously unidentified allergen-specific CD4+ T-cell subsets. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016 Mar 1;113(9):E1286-95. doi: 10.1073/pnas.1520180113.
25. Zissler UM, Chaker AM, Effner R, Ulrich M, Guertel F, Piontek G, et al. Interleukin-4 and interferon- γ orchestrate an epithelial polarization in the airways. *Mucosal Immunol.* 2016;9(4):917-26. doi: 10.1038/mi.2015.110.
26. Steinke JW, Lawrence MG, Teague WG, Braciale TJ, Patrie JT, Borish L. Bronchoalveolar lavage cytokine patterns in children with severe neutrophilic and paucigranulocytic asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147(2):686-693.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2020.05.039.
27. Duchesne M, Okoye I, Lacy P. Epithelial cell alarmin cytokines: Frontline mediators of the asthma inflammatory response. *Front Immunol.* 2022;13:975914. doi: 10.3389/fimmu.2022.975914.
28. Laroche V, Miot C, Poli C, Beaumont E, Roingard P, Fickenscher H, et al. IL-26, a Cytokine With Roles in Extracellular DNA-Induced Inflammation and Microbial Defense. *Front Immunol.* 2019;10:204. doi: 10.3389/fimmu.2019.00204.
29. Bartzikas K, Fouka E, Loukides S, Steiropoulos P, Bakakos P, Papaioannou AI. IL-26 in the Lung and Its Role in COPD Inflammation. *J Pers Med.* 2022;12(10):1685. doi: 10.3390/jpm12101685.
30. Louhaichi S, Mlika M, Hamdi B, Hamzaoui K, Hamzaoui A. Sputum IL-26 Is Overexpressed in Severe Asthma and Induces Proinflammatory Cytokine Production and Th17 Cell Generation: A Case-Control Study of Women. *J Asthma Allergy.* 2020;13:95-107. doi: 10.2147/JAA.S229522.
31. Kong J, Yang F, Bai M, Zong Y, Li Z, Meng X, et al. Airway immune response in the mouse models of obesity-related asthma. *Front Physiol.* 2022;13:909209. doi: 10.3389/fphys.2022.909209.
32. Camargo CA, Weiss ST, Zhang S, Willett WC, Speizer FE. Prospective Study of Body Mass Index, Weight Change, and Risk of Adult-onset Asthma in Women. *Arch Intern Med.* 1999;159:2582-2588. doi: 10.1001/archinte.159.21.2582.
33. Peters U, Dixon AE, Forno E. Obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(4):1169-1179. doi: 10.1016/j.jaci.2018.02.004.
34. Bantula M, Roca-Ferrer J, Arismendi E, Picado C. Asthma and Obesity: Two Diseases on the Rise and Bridged by Inflammation. *J Clin Med.* 2021;10(2):169. doi: 10.3390/jcm10020169.
35. Dixon AE, Peters U. The effect of obesity on lung function. *Expert Rev Respir Med.* 2018;12(9):755-767. doi: 10.1080/17476348.2018.1506331.
36. Wang J, Zhu R, Shi W, Mao S. Predictive and prognostic value of leptin status in asthma. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2023;33(1):10. doi: 10.1038/s41533-023-00332-z.
37. Halper-Stromberg E, Yun JH, Parker MM, Singer RT, Gaggari A, Silverman EK, et al. Systemic Markers of Adaptive and Innate Immunity Are Associated with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Severity and Spirometric Disease Progression. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2018;58(4):500-9. doi: 10.1165/rcmb.2017-0373OC.
38. van der Plaats DA. Mendelian randomisation supports causal link between obesity and asthma. *Thorax.* 2020;75(3):194-195. doi: 10.1136/thoraxjnl-2019-214164.
39. Savchenko L, Mykytiuk M, Cinato M, Tronchere H, Kunduzova O, Kaidashev I. IL-26 in the induced sputum is associated with the level of systemic inflammation, lung functions and body weight in COPD patient. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018;13:2569-2575.
40. Donnelly RP, Sheikh F, Dickensheets H, Savan R, Young HA, Walter MR. Interleukin-26: an IL-10-related cytokine produced by Th17 cells. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2010;21(5):393-401. doi: 10.1016/j.cytogfr.2010.09.001.
41. Avramenko Y, Izmailova O, Shlykova O, Kaidashev I. Interleukin-26 is associated with the level of systemic inflammation and lung functions in obese and non-obese moderate-to-severe asthmatic patients. *Adv Respir Med.* 2022;90(2):97-108. doi: 10.5603/ARM.2022.0006.
42. Dixon AE, Peters U. The effect of obesity on lung function. *Expert Rev Respir Med.* 2018;12(9):755-767. doi: 10.1080/17476348.2018.1506331.
43. Goleva E, Covar R, Martin RJ, Leung DY. Corticosteroid pharmacokinetic abnormalities in overweight and obese corticosteroid resistant asthmatics. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4(2):357-60.e2. doi: 10.1016/j.jaip.2015.11.013.
44. 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.* 2020;179:113994. doi: 10.1016/j.bcp.2020.113994.
45. Khurana S, Paggiaro P, Buhl R, Bernstein JA, Haddon J, Unsel A, et al. Tiotropium reduces airflow obstruction in asthma patients, independent of body mass index. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(7):2425-2428.e7. doi: 10.1016/j.jaip.2019.03.007.
46. Tiotiu A, Labor M, Nedeva D, Novakova S, Oguzulgen IK, Mihaicuta S, Braidu F. How to apply the personalized medicine in obesity-associated asthma? *Expert Rev Respir Med.* 2020;14(9):905-915. doi: 10.1080/17476348.2020.1780123.
47. 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.* 2021;384(19):1800-1809. doi: 10.1056/NEJMoa2034975.
48. Rupani H, Fong WCG, Kyyaly A, Kurukulaaratchy RJ. Recent Insights into the Management of Inflammation in Asthma. *J Inflamm Res.* 2021;14:4371-4397. doi: 10.2147/JIR.S295038.
49. Merlin JPJ, Dellaire G, Murphy K, Rupasinghe HPV. Vitamin-Containing Antioxidant Formulation Reduces Carcinogen-Induced DNA Damage through ATR/Chk1 Signaling in Bronchial Epithelial Cells In Vitro. *Biomedicines.* 2021;9(11):1665. doi: 10.3390/biomedicines9111665.
50. Hu X, Shen Y, Zhao Y, Wang J, Zhang X, Tu W, et al. Epithelial Aryl Hydrocarbon Receptor Protects From Mucus Production by Inhibiting ROS-Triggered NLRP3 Inflammation in Asthma. *Front Immunol.* 2021;12:767508. doi: 10.3389/fimmu.2021.767508.
51. Brandhorst S, Longo VD. Dietary Restrictions and Nutrition in the Prevention and Treatment of Cardiovascular Disease. *Circ Res.* 2019;124(6):952-965. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313352.
52. Calder PC. Omega-3 fatty acids and inflammatory processes: from molecules to man. *Biochem Soc Trans.* 2017;45(5):1105-1115. doi: 10.1042/BST20160474.
53. Pakhale S, Baron J, Dent R, Vandemheen K, Aaron SD. Effects of weight loss on airway responsiveness in obese adults with asthma: does weight loss lead to reversibility of asthma? *Chest.* 2015;147:1582e90. doi: 10.1378/chest.14-3105.
54. Freitas PD, Silva AG, Ferreira PG, DA Silva A, Salge JM, Carvalho-Pinto RM, et al. Exercise Improves Physical Activity and Comorbidities in Obese Adults with Asthma. *Med Sci Sports Exerc.* 2018;50(7):1367-1376. doi: 10.1249/MSS.0000000000001574.

55. Hansen ESH, Pitzner-Fabircius A, Toennesen LL, Rasmusen HK, Hostrup M, Hellsten Y, et al. Effect of aerobic exercise training on asthma in adults: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2020;56(1):2000146. doi: 10.1183/13993003.00146-2020.
56. Lahoda DO, Popovkina AV. Vplyv dozovanoj khod'by na perebih bronkhial'noy astmy u patsiyentiv z bronkhial'noyu astmoyu na tli nadmirnoy masy tila abo ozhyrinnya. *U*

Suchasni teoretychni ta praktychni aspekty klinichnoy medytsyny (dlya studentiv ta molodykh vchenykh): Materialy naukovo-praktichnoy konferentsiyi z mizhnarodnoyu uchastyu, prysvyachena 90-richchyu z dnya narodzhennya B.YA. Reznika, Odesa, 2019 Kvit 18-19. Odesa: ONMedU; 2019. 58 s.

Цитування: Авраменко ЯМ, Кайдашев ІП. Сучасні погляди на роль прозапального цитокіну ІЛ-26 в розвитку та клінічному перебігу бронхіальної астми в поєднанні з ожирінням і стратегія лікування (огляд літератури). *Астма та алергія.* 2023;4:74–82. DOI: 10.31655/2307-3373-2023-4-74-82.

Cited: Avramenko YaM, Kaidashev IP. Current views on the role of the pro-inflammatory cytokine IL-26 in the development and clinical course of bronchial asthma associated with obesity and treatment strategy (Ukraine). *2023;4:74–82.* DOI: 10.31655/2307-3373-2023-4-74-82. Ukrainian.

Відомості про авторів

Я. М. Авраменко*

Асистент кафедри внутрішньої медицини №3 з фізіотрією Полтавського державного медичного університету, Полтава, Україна,
27а, вул. О. Гончара, м. Полтава, 36039, Україна
Тел: 0663231175
E-mail: ya.avramenko@pdmu.edu.ua
ORCID ID: 0000-0002-7807-3600

І. П. Кайдашев

Проректор ЗВО з наукової роботи, професор кафедри внутрішньої медицини №3 з фізіотрією Полтавського державного медичного університету,
Д-р мед. наук, професор
27а, вул. О. Гончара, м. Полтава, 36039, Україна
ORCID ID: 0000-0002-4708-0859

Information about authors

Ya. M. Avramenko

Assistant professor of internal medicine department #3 with phthysiology of Poltava State Medical University
27a, str. O. Honchara, Poltava, 36039, Ukraine

I. P. Kaidashev

Vice-Rector of the Institution of Higher Education for Scientific Work, Professor of the Department of Internal Medicine No. 3 with Phthysiology of the Poltava State Medical University,
Doctor of medical science, professor
27a, str. O. Honchara, Poltava, 36039, Ukraine

Надійшла до редакції / Received: 20.10.2023 р.
Прийнято до друку / Accepted: 06.11.2023 р.