

## ГІПОЛІПІДЕМІЧНА ТЕРАПІЯ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ, ПОЄДНОЇ З ОЖИРІННЯМ, З УРАХУВАННЯМ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНІВ

Федів О.І., Мельник О.Б.

Буковинський державний медичний університет

У хворих на бронхіальну астму та ожиріння досліджено основні патогенетичні особливості поєданого перебігу даних нозологій, з урахуванням поліморфізму генів. Проведено оцінку антропометричних даних, дослідження змін окиснювальної модифікації білків, протеолітичної та фібринолітичної активності системи крові, оксидантно-протиоксидантного гомеостазу, змін ліпідного та адипокінового профілю. Запропоновано методику вдосконалення лікування шляхом включення до комплексної терапії гіполіпідемічного препарату (симвастатин у поєднанні з езитимібом), залежно від виявленого поліморфізму гена FTO.

**Ключові слова:** бронхіальна астма, ожиріння, поліморфізм генів, гіполіпідемічна терапія.

**Постановка проблеми.** Бронхіальна астма (БА) є одним з найбільш поширених хронічних захворювань у світі [5, с. 743-800] і являє собою серйозну і дедалі зростаючу загрозу громадському здоров'ю. Ожиріння (Ож) створює передумови для погано контрольованого та більш тяжкого перебігу БА шляхом посилення порушень показників функції зовнішнього дихання (ФЗД), високої частоти гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби, зміни вуглеводного та ліпідного обміну, посилення активності запального процесу за рахунок імунних зрушень, пов'язаних із біологічною активністю жирової тканини як додаткового джерела прозапальних цитокінів [7, с. 57-62; 10, с. 38-40]. Однак найсуттєвішою і найбільш клінічно значущою особливістю перебігу астми у хворих з ожирінням вважається те, що у них спостерігається менша ефективність базисної терапії з використанням інгаляційних глюкокортикостероїдів (І-ГКС), що нерідко вимагає підвищення добової дози застосовуваних препаратів і перешкоджає очікуваному зниженню тяжкості захворювання в процесі лікування [1, с. 636-645]. Більш того, наявність ожиріння, в залежності від ступеня його вираженості, підвищувало від двох до чотирьох разів частоту госпіталізації пацієнта з приводу загострення астми протягом року в порівнянні з нормальною масою тіла при рівній ступені тяжкості захворювання. Таким чином, частка пацієнтів, які змушені хоча б раз протягом місяця вдаватися до системної кортикостероїдної терапії, виявилася при ожирінні майже вдвічі вища. При цьому відзначалася не тільки знижена відповідь на базисну терапію інгаляційними кортикостероїдами, але і певна толерантність до дії бронходилатуючих препаратів, які інтенсивно використовуються в період загострення [14, с. 94-100]. Таким чином, асоціація між ожирінням і астмою не є звичайним статистичним збігом, систематичним поєднанням двох розповсюджених захворювань. Взаємозв'язок між астмою і ожирінням строго відповідає критеріям коморбідності, що включає наявність причинно-наслідкових зв'язків; загальних факторів ризику, обумовлених взаємодією генетики і навколишнього середовища; дозозалежних взаємин, біологічної ймовірності, що відповідає за часом послідовності настання подій [11, с. 54-61]. Необхідне проведення подальших високотехнологічних досліджень щодо з'ясування механізмів такого впливу на клітинному і молекулярному рівні, так як незважаючи на

певні успіхи у вивченні впливу ожиріння на стан пацієнтів з бронхіальною астмою, багато в цій галузі залишається неясним.

**Аналіз останніх досліджень і публікацій.** Обидва процеси – БА та ожиріння – є хронічними, складними і багатфакторними за своєю природою. Поєднання БА й Ож формує хибне коло в перебігу цих захворювань. З одного боку, ожиріння, навіть за відсутності астми, веде до фізіологічних змін легеневої функції – дихальні м'язи гірше справляються з навантаженням, знижуються дихальні об'єми, швидше формується бронхообструкція, порушується механіка легень. З іншого боку, хворі на БА фізично менш активні та мають підвищений апетит в умовах прийому глюкокортикостероїдних препаратів, що, в свою чергу, призводить до збільшення маси тіла хворого. НМТ збільшує в 2 рази (а ожиріння – в 2,7 рази) ризик гіперреактивності дихальних шляхів незалежно від віку чи статі [13, с. 40-53]. Сьогодні майже загально визнаним є факт, що ожиріння вважається одним з основних ендогенних факторів ризику розвитку БА та погіршення контролю за захворюванням [2, с. 8-12]. Особи з НМТ мають майже удвічі вищий ризик розвитку БА, ніж з нормальною масою тіла. Причому ожиріння є потенційно модифікованим (піддається корекції) фактором ризику БА. Згідно з матеріалами GINA, 2014 [8, с. 9-11] навіть 5-10-відсоткове зниження маси тіла при ожирінні значно підвищує контроль за астмою. Поєднання цих двох патологій визначається рядом учених як окремий фенотип або ендотип астми. Накопичені дані свідчать про те, що цей фенотип БА має чітко окреслені особливості, більш тяжкий перебіг, що проявляється більш частими загостреннями та зниженням контролю за захворюванням [3, с. 867-873]. При цьому зазначено, що у хворих із поєднанням БА та ожиріння не спостерігається ознак вираженого клітинного запалення. Саме цим фактом пояснюють порівняну резистентність до глюкокортикостероїдів у хворих.

Жирова тканина у наш час розглядається не як пасивний склад енергії, а як важливий ендокринний орган, що має енд-, авто- і паракринні функції, що виробляє ряд адипокінів із про- і протизапальним ефектом [10, с. 38-41]. Зокрема, жирова тканина є джерелом секреції ряду прозапальних медіаторів: С-реактивного

білка, фактора некрозу пухлини альфа, еотаксину, лептину, білок-трансформуючого фактора росту TGF- $\beta$ 1, IL-4, -5, -6, -13 (близько 30% всього циркулюючого в крові IL-6 припадає на синтезований у жировій тканині); інгібітору активатора плазміногену-1; протеїну, стимулюючого ацетилювання; вільних жирних кислот; ангіотензиногену та ін. У нормі жирова тканина виділяє низькі рівні прозапальних цитокінів, адипокінів і високі рівні протизапального адипокіну адипонектину. Баланс між прозапальними (лептин, резистин) і протизапальними (адипонектин) адипокінами відіграє важливу роль у поєднанні БА й ожиріння, оскільки дисбаланс продукції цитокінів у бік прозапальних може бути фактором підтримки системного запалення [9, с. 34-44]. Дослідження останніх років підтвердили значення спадкової схильності до БА і дозволили оцінити ступінь ризику виникнення захворювання. Крім того, знайдені гени, що відповідають одночасно за формування і астми, і ожиріння, а також синтез прозапальних цитокінів. Встановлено, що при ожирінні ризик розвитку БА в 1,4-2,2 рази вище, ніж при нормальній масі тіла. Найбільш поширеним методом вивчення генетичних механізмів БА є пошук асоціацій захворювання з поліморфізмом кандидатних генів [4, с. 463-474].

Дослідження останніх років, в тому числі повногеномний аналіз асоціацій, показали значимий зв'язок з ожирінням однонуклеотидного поліморфізму rs9939609 в першому інtronі гена пов'язаного з жировою масою і ожирінням (FTO – Fat gene, fat mass and obesity associated). У дослідженнях було показано, що кожна копія алеля А підвищувала показник інсуліну натще, глюкози, тригліцеролів і знижувала холестерин ліпопротеїдів високої щільності. Ген кодує один з регуляторів ліполізу, бере участь в контролі диференціювання адипоцитів, енергетичному гомеостазі, лептин-незалежному контролю апетиту [6, с. 486]

Цілком можливо, що один або кілька одночасно з вищевказаних (або ще не розкритих механізмів патогенезу), загальних для астми і ожиріння, можуть впливати разом на збільшення ризику астми. Таким чином, особливості перебігу БА у людей із ожирінням потребують розуміння загальних механізмів, що лежать в основі патогенезу даних захворювань залежно від генетичних факторів індивіда або супутніх екологічних факторів та, безсумнівно, є головною ланкою у розробці нових терапевтичних стратегій [12, с. 83-87]. Новітні дослідження показують можливість повного лікарського контролю над симптомами БА, що для хворого означає просто життя без астми.

**Виділення невирішених раніше частин загальної проблеми.** Отже, слід підкреслити, що проблема поєданого перебігу БА і Ож залишається актуальною, оскільки не вирішено багато ключових питань. У зв'язку з цим, необхідним є подальше дослідження особливостей перебігу та прогресування даних нозологій, механізмів виникнення резистентності до лікування, взаємозв'язок з генетичними механізмами та можливості терапевтичної корекції, залежно від виявленого поліморфізму генів.

**Головною метою цієї роботи** було дослідити основні патогенетичні особливості поєданого перебігу бронхіальної астми та ожиріння, залежно

від поліморфізму генів та можливості застосування гіполіпідемічної терапії в комплексному лікуванні даних нозологій.

**Матеріал та методи.** Було обстежено 117 осіб віком від 18 і до 48 років, які розподілені на 3 клінічні групи. До складу основної групи (бронхіальна астма поєднана з ожирінням) увійшло 57 хворих, середній вік склав 40 років. Серед них 30 жінок (52%) та 27 чоловіків (48%). Крім того, було сформовано дві групи порівняння: до першої увійшли 30 хворих із діагнозом БА і нормальною масою тіла, до складу другої – 30 хворих на Ож та без патології бронхолегеневої системи (ІМТ > 25,0 кг/м<sup>2</sup>). Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб. Для встановлення діагнозу, тяжкості перебігу захворювання, були використані загально-клінічні, лабораторні та інструментальні методи дослідження, на основі рекомендацій GINA (2014), наказу МОЗ України № 128 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія» та «Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Бронхіальна астма» № 868 від 08.10.2013 р. Комплексне обстеження хворих передбачало оцінку клінічно-анамнестичних даних (збір анамнезу, оцінка клінічних симптомів), антропометричних показників (зріст, вага, ІМТ, % жиру в тілі, м'язову та кісткову масу, вміст вісцерального жиру та води в організмі – шляхом застосування методу біоімпедансометрії за допомогою вагів-аналізатора складу тіла Tanita BC-601 (Японія), оксидантно-протиоксидантного гомеостазу, протеолітичної (за Веремеском К.Н.) і фібринолітичної активності плазми крові (за методикою О.Л. Кухарчука), змін ліпідного та адипокінового профілю (визначення рівнів лептину, адипонектину та резистину) (методом імуноферментного аналізу з використанням комерційних наборів ELISA), спірографічне обстеження (на комп'ютерному спірографі BTL 08 SpiroPRO (Великобританія) та визначення поліморфізму гену FTO.

Генетичні дослідження проводились на базі медико-генетичної лабораторії «Гермедтех», м. Одеса (Ліцензія МОЗ України № 196563 від 03.01.2013 р.). Загальну геномну ДНК виділяли з крові згідно стандартного протоколу з використанням набору для виділення ДНК з клінічних зразків «АмпліПрайм ДНК-сорб-В» (виробництво АмпліСенс, ЦНДІ епідеміології МОЗ РФ, Росія). Генотипування виконували методом аллель-специфічної ампліфікації з детекцією результатів в режимі реального часу з використанням TaqMan-зондів, комплементарних поліморфним ділянкам ДНК. Виявлення делецій у гені FTO здійснювали методом мультиплексної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з використанням відповідних специфічних праймерів. Для гена FTO розмір амплікона для зовнішніх праймерів – 321 пн, T-allele: 178 пн, A-allele: 201 пн). Оцінка тяжкості нападів БА та рівня контролю захворювання була формалізована та здійснювалася у відповідності до АСТ-тесту (Астма Контроль Тест (Asthma Control Test), Quality Metric Incorporated, 2002). Поряд з цим, проводилася оцінка якості життя (ЯЖ) за допомогою української версії опитувальника Medical Outcomes

Study Short Form 36 (MOS SF-36), для оцінки дихальної функції у хворих на БА застосована анкета Госпітально Святого Георгія (SGRQ).

Згідно з принципами доказової медицини, з метою проведення дослідження ефективності лікування, з урахуванням поліморфізму генів, проведена рандомізація хворих основної групи (БА, поєднана з Ож) на підгрупи. Носіям А-алелі гену FTO на тлі базисної терапії було призначено комбінований гіполіпідемічний препарат (симвастатин у поєднанні з езитимібом) («Інеджи», Мерк Шарп і Доум Б.В., Нідерланди, № реєстраційного посвідчення UA/7872/01/01). Носії Т/А генотипу гену FTO – отримували комбінований гіполіпідемічний препарат в дозі 10/10 мг 1 раз на добу ввечері під контролем гемодинамічних показників впродовж 3 місяців; Носії А/А генотипу гену FTO в дозі 10/20 мг 1 раз на добу ввечері впродовж 3 місяців.

Одержані результати дослідження аналізували за допомогою комп'ютерних пакетів «STATISTICA» StatSoft Inc. та Excell XP для Windows на персональному комп'ютері з використанням параметричних і непараметричних методів обчислення. Розподіл генотипів в досліджуваній вибірці перевіряли на відповідність рівноваги Харді-Вайнберга, застосовуючи програму Hardy-Weinberg Equilibrium Calculator for 2 Alleles.

**Виклад основного матеріалу.** При аналізі отриманих результатів встановлено, що серед пацієнтів з бронхіальною астмою та ожирінням за геном FTO носії Т/Т генотипу склали 36,84%, Т/А – 45,61%, А/А – 17,55% (табл. 1).

За віком та статтю вірогідної різниці між групами не спостерігалось. В основній групі легка персистируюча бронхіальна астма визначалась у 20,0% випадків, середньотяжка – у 60,0% і тяжка – у 20,0% хворих.

Крім того, проводилося вивчення оксидантно-протиоксидантного гомеостазу, протеолітичної

і фібринолітичної активності плазми крові, окислювальної модифікації білків, залежно від поліморфізму гену FTO (табл. 2).

Серед носіїв Т/Т-генотипу гену FTO спостерігалось підвищення показника ОМБ у плазмі крові порівняно з контролем на 47,3% ( $p < 0,01$ ), у носіїв Т/А- та А/А-генотипу – на 36,6% ( $p < 0,001$ ) і 28,6% ( $p < 0,05$ ) відповідно. Аналогічна тенденція спостерігалась в пацієнтів і щодо вмісту МА.

Аналізуючи показники фібринолітичної активності плазми крові в основній групі (у хворих на БА в поєднанні із ожирінням), відмічається деяке сповільнення фібринолізу порівняно із групою ізольованого ожиріння, що може сприяти розвитку мікроциркуляторних порушень та виникненню тромботичних ускладнень. Залежно від досліджуваних генотипів, можна відмітити, що СФА плазми крові в усіх групах хворих вірогідно вище від контрольних показників: у хворих із Т/Т-генотипом FTO- на 16,0% ( $p < 0,001$ ), Т/А-генотипом та А/А-генотипом – відповідно на 18,4% і 22,1% ( $p < 0,001$ ) без вірогідної міжгрупової різниці. НФА у хворих усіх груп зростала, про що свідчить збільшення цього показника порівняно з контрольною групою, але найбільше у хворих з А/А генотипом FTO як в групі БА, поєднаної з Ож, так і в групі порівняння з ізольованим Ож ( $p < 0,001$ ). Поряд з цим, активація системи протеолізу була більш виражена у носіїв А/А генотипу FTO. Так показники протеолітичної активності плазми крові в основній групі зростали із Т/А-генотипом FTO- на 24,0% ( $p < 0,001$ ), А/А-генотипом – відповідно на 36,2% ( $p < 0,001$ ).

Серед обстежених, враховуючи вік пацієнтів, лише у 20% хворих рівень загального холестерину був вище норми. У більшості спостерігалась дисліпідемія, а саме збільшення рівня тригліцеридів та зменшення показників ЛПВЩ при нормальних показниках загального холестерину (табл. 3).

Таблиця 1

### Дистрибуції поліморфізму гену FTO в основній групі

Ген		II група (БА+Ож), n=57		$\chi^2$	p	p1
		абсолютна кількість, n	%			
FTO	Алелі	Т	68	59,65	0,16	0,6922
		А	46	40,35		
	Генотипи	Т/Т	21	36,84		
		Т/А	26	45,61		
	А/А	10	17,55			

Примітка. p – вірогідність різниць частот між генотипами за критерієм  $\chi^2$ ; p1 – вірогідність різниць показників відносно шкали рівноваги генотипів Hardy-Weinberg

Таблиця 2

### Показники антиоксидантної системи у хворих на бронхіальну астму, поєднану з Ож, залежно від поліморфізму гену FTO (M±m)

Показник	Контрольна група, n=20	Генотипи гену FTO, n=57		
		Т/Т, n=21	Т/А, n=26	А/А, n=10
Малоновий альдегід, мкмоль/л	11,26±0,51	15,68±0,66*	14,03±0,65*	14,77±0,78*
Окиснювальна модифікація білків, од. опт. густ./мл	1,12±0,07	1,65±0,15*	1,53±0,09*	1,44±0,08*
ГВ, мкмоль/мл	1,01±0,06	0,47±0,026*	0,50±0,023*	0,51±0,03*
ГП, нмоль ГВ на 1 г Нв за 1 хв.	155,1±4,94	106,1±5,36*	103,4±6,74*	122,5±10,09*
ГТ, мкмольНАДФ <sub>2</sub> на 1 г Нв за 1 хв	157,7±3,29	165,1±4,94	168,1±5,32*	163,4±6,74*
Каталаза, мкмоль/хв · л	32,55±0,30	25,91±1,29*	25,89±0,72*	26,40±0,44*
Загальна антиоксидантна активність плазми крові, %	91,93±0,52	85,56±2,0*	85,13±1,64*	80,01±5,26*

Примітки: n – кількість спостережень; \* – вірогідність змін щодо контролю ( $p < 0,05$ )

Таблиця 3

Показник	Контрольна група, n=20	Генотипи гена FTO (БА+Ож), n=57		
		Т/Т, n=21	Т/А, n=26	А/А, n=10
Загальний холестерин	3,91± 0,10	4,06± 0,22	4,28± 0,08*	5,10± 0,20*
ЛПВЩ	1,11± 0,11	1,14± 0,22	0,90± 0,18*	0,63± 0,24*
β-ліпопротеїди	44,07±1,34	44,26± 2,64	52,48± 1,90*	57,83±3,22*
ТГ	1,41± 0,20	1,22± 0,19	1,96± 0,12*	2,24± 0,36*
ІМТ	23,23±0,62	22,04± 0,59	33,3± 2,26*	37,22±1,08*
% жиру в тілі	23,27±2,11	21,24± 1,16	36,08± 2,34*	38,23±1,62*
Вісцеральний жир	3,21± 0,54	4,02± 0,64	9,06± 0,82*	10,0± 1,44*
% вмісту води в організмі	54,42±1,49	54,86± 1,06	46,26± 1,8*	40,32±1,32*
Лептин, нг/мл	7,25 ± 1,41	10,24 ± 1,55	52,73± 3,86*	64,6± 3,84*
Адипонектин, мкг/мл	11,42 ±2,44	10,24± 1,32	9,63± 1,06	7,6± 1,81*
Резистин, нг/мл	6,93± 0,36	5,84± 0,76	6,84± 0,37	8,06± 0,72*

Примітка: \* – різниця достовірна ( $p<0,05$ ) порівняно з групою здорових осіб.

Отже, високий вміст вісцерального жиру у хворих на БА найчастіше ( $p<0,05$ ) був пов'язаний із дисліпідемією, з утворенням та накопиченням найбільш атерогенних класів ліпопротеїдів, а саме ЛПНЩ та ТГ. Високий ІМТ в нашому дослідженні, був достовірно пов'язаний та корелював з вмістом лептину ( $p<0,001$ ,  $r=0,52$ ), % жиру в тілі ( $r=0,55$ ). У носіїв гомозиготного варіанта алеля А гену FTO, ІМТ був вище на  $2,95\pm 0,3$  кг/м<sup>2</sup>, ніж при наявності гомозиготного варіанта алеля Т. Хворі з ожирінням, носії А-алеля гену FTO, мали вищий показник ІМТ, вмісту вісцерального жиру та лептину. У пацієнтів з бронхіальною астмою, поєднаною з ожирінням та носіїв алеля А гену FTO, спостерігався важчий перебіг захворювання та гірша контрольованість астми. Встановлено, згідно з загальним опитувальником MOS SF-36 та анкетною госпітальною Святого Георгія (SGRQ), низький рівень якості життя у хворих на БА, поєднану з Ож (зниження фізичного компоненту здоров'я до  $36,42\pm 0,86$  балів та психічного компоненту здоров'я до  $29,92\pm 1,27$  балів). Так, наприклад, фізичне функціонування (ФФ) в групі хворих на БА, поєднану з Ож, майже вдвічі нижче від показників у групі практично здорових осіб ( $44,42\pm 2,26$  балів проти  $98\pm 1,14$  балів відповідно). Зниження показника ФФ відбувається за рахунок зниження фізичної сили та активності у обстежених пацієнтів, що значно утруднює утруднює виконання повсякденних справ хворими на БА, особливо за поєднання з Ож.

Отже БА, поєднана з Ож, істотніше обмежує соціальну активність людини, ніж БА та Ож, як окремі нозології.

Уперше на підставі виявлених змін запропоновано методику удосконаленого лікування БА, поєднаної з Ож, з використанням гіполіпідемічного засобу комбінованої дії (симвастатин у поєднанні з езитимібом) «Інеджі». Як відомо, окрім холестеринзнижуючих властивостей статини здійснюють багато холестериннезалежних, плейотропних ефектів, включаючи протизапальні.

Застосування гіполіпідемічного засобу в комплексному лікуванні БА, поєднаної з Ож, у носіїв А-алелі гену FTO, виявило позитивний вплив на показники ліпідного спектру (зниження загаль-

ного холестерину, ТГ, збільшення ЛПВЩ), адипокінового профілю (зниження лептину крові), протеолітичну активність плазми крові (зниження лізису низько- та високомолекулярних білків та колагенолітичної активності крові у динаміці лікування), інтенсивність пероксидного окиснення ліпідів та окиснювальної модифікації білків, зменшуючи інтенсивність симптомів захворювання та покращуючи якість життя.

Проведене анкетування за допомогою опитувальників SF-36 показало вищий рівень якості життя у пацієнтів, яким на тлі базисного лікування було призначено комбінований гіполіпідемічний препарат (симвастатин у поєднанні з езитимібом), що відобразалося у вищих балах інтегральних показників психічного та фізичного компонентів здоров'я (на 20%).

У хворих на БА та Ож після стандартного медикаментозного лікування у поєднанні з використанням гіполіпідемічного засобу комбінованої дії (симвастатин у поєднанні з езитимібом) «Інеджі» виявлено позитивну динаміку клініко-лабораторних, функціональних даних та покращення контролю астми.

**Висновки і пропозиції.** 1. Застосування на тлі базисної терапії, у хворих за наявності виявленого поліморфізму гену FTO (носії Т/А та А/А генотипу), гіполіпідемічного засобу комбінованої дії (симвастатин у поєднанні з езитимібом) «Інеджі» в комплексному лікуванні бронхіальної астми, поєднаної з ожирінням, покращує показники ліпідного спектру ( $p<0,05$ ), адипокінового профілю ( $p<0,05$ ), протеолітичну активність плазми крові, інтенсивність пероксидного окиснення ліпідів та окиснювальної модифікації білків ( $p<0,05$ ).

2. При лікуванні хворих на бронхіальну астму, поєднану з ожирінням, доцільно включати гіполіпідемічні препарати до комплексної терапії, в зв'язку з позитивним впливом на самопочуття хворих, зменшення інтенсивності симптомів захворювання та покращення якості життя.

**Перспективою подальших досліджень** є вивчення віддалених результатів комплексного лікування хворих на бронхіальну астму, поєднану з ожирінням, з урахуванням поліморфізму генів, із застосуванням гіполіпідемічних препаратів.

**Список літератури:**

1. Barnes P. J. Corticosteroid resistance in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease / P. J. Barnes // *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2013. – Vol. 131(3). – P. 636-645.
2. Boulet L. P. Asthma and obesity / L. P. Boulet // *Clin. Exp. Allergy.* – 2013. – Vol. 43, N 1. – P. 8-21.
3. Juel C. T., Ulrik C. S. Obesity and asthma: impact on severity, asthma control, and response to therapy / C. T. Juel, C. S. Ulrik // *Respir Care.* – 2013. – Vol. 58. (5). – P. 867-873.
4. Melen E. Genome-wide association study of body mass index in 23 000 individuals with and without asthma / E. Melen, R. Granell, M. Kogevinas, P. Mancuso P. [et al.] // *Clin Exp Allergy.* – 2013. – Vol. 43(4). – P. 463-474.
5. Vos T. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the global burden of disease study 2013 / T. Vos, R. M. Barber, B. Bell // *Lancet.* – 2015. – Vol. 386. – P. 743-800.
6. Zhao X M. R. FTO and obesity: mechanisms of association. *Curr Diab Rep.* – 2014. – Vol. 14(5). – P. 486.
7. Величко В. І. Бронхіальна астма, ожиріння та гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба: можливі механізми взаємозв'язку / В. І. Величко, Я. І. Венгер, О. М. Платонова // *Одеський медичний журнал.* – 2013. – № 3. – С. 57-62.
8. Вишнинецкий И. И. Диагностика и выбор стартовой терапии бронхиальной астмы в рекомендациях GINA 2014: новые акценты и вопросы, оставшиеся без ответа / И. И. Вишнинецкий // *Здоров'я України XXI сторіччя.* – 2014. – Тематич. № 3, вересень: Пульмонологія. Алергологія. Риноларингологія. – С. 9-11.
9. Минеев В. Н. Особенности лептиновой сигнализации при бронхиальной астме / В. Н. Минеев, Т. М. Лалаева, Т. С. Васильева // *Вестник СПбГУ.* – 2013. – Сер. 11. – Вып. 1. – С. 34-44.
10. Пасієшвілі Т. М. Ліпідний та цитокіновий спектр крові у хворих на бронхіальну астму, що перебігає на тлі ожиріння / Т. М. Пасієшвілі // *Вісник ХНУ імені В. Н. Каразіна. Серія «Медицина».* Випуск 24.- 2012. – № 1024. – С. 38-41.
11. Победенная Г. П. К вопросу о коморбидной патологии: бронхиальная астма и ожирение / Г. П. Победенная, С. В. Яйцева // *Астма та алергія.* – 2014. – № 2. – С. 54-61.
12. Ревякина В. А. Современные подходы к терапии больных бронхиальной астмой / В. А. Ревякина // *Практическая пульмонология.* – 2014. – № 1. – С. 83-87.
13. Федосеев Г. Б. «Многоликая» бронхиальная астма / Г. Б. Федосеев, В. И. Трофимов // *Российский алергологический журнал.* – 2010. – № 2. – С. 40-53.
14. Фомина Д. С. Бронхиальная астма и ожирение: поиск терапевтических моделей / Д. С. Фомина, Л. А. Горячина, Ю. Г. Алексеева // *Пульмонология.* – 2014. – № 6. – С. 94-100.

**Федив А.И., Мельник Е.Б.**

Буковинский государственный медицинский университет

## **ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ, В СОЧЕТАНИИ С ОЖИРЕНИЕМ, С УЧЕТОМ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ**

### **Аннотация**

У больных бронхиальной астмой и ожирением исследованы основные патогенетические особенности, с учетом полиморфизма генов. Проведена оценка антропометрических данных, исследования изменений окислительной модификации белков, протеолитической и фибринолитической активности системы крови, оксидантно-протооксидантного гомеостаза, изменений липидного и адипокинового профиля. Предложена методика совершенствования лечения путем включения в комплексную терапию гипополипидемического препарата (симвастатин в сочетании с эзитимибом), в зависимости от выявленного полиморфизма гена FTO.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, ожирение, полиморфизм генов, гипополипидемическая терапия.

**Fediv A.I., Melnik E.B.**

Bukovinan State Medical University

## **HYPOLYPEDEMIC THERAPY IN COMPLEX TREATMENT OF BRONCHIAL ASTHMA COMBINED WITH OBESITY, WITH REGARD TO POLYMORPHISM OF GENES**

### **Summary**

In the patients with bronchial asthma and obesity, the main pathogenetic features are studied, taking into account the polymorphism of the genes. The estimation of anthropometric data, studies of changes in the oxidation modification of proteins, proteolytic and fibrinolytic activity of the blood system, oxidant-antioxidant homeostasis, changes in the lipid and adipokin profiles have been made. The technique of improving treatment by incorporating a hypolipidemic drug (simvastatin in combination with ezithimib) into the complex therapy is proposed, depending on the detected polymorphism of the FTO gene.

**Keywords:** bronchial asthma, obesity, polymorphism of genes, hypolipidemic therapy.