ISSN 2707-1871

ІМУНОЛОГІЯ ТА АЛЕРГОЛОГІЯ

НАУКА І ПРАКТИКА

2'2026





ISSN 2707-1871
doi:10.37321

ІМУНОЛОГІЯ ТА АЛЕРГОЛОГІЯ

НАУКА І ПРАКТИКА

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ
Виходить 4 рази на рік

2'2026

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Медичні науки:

Курченко А.І. (Головний редактор)
Дріянська В.Є. (заст. головного редактора)
Порошина Т.В. (науковий консультант)
Грандо Сергій (Ірвайн, США)
Радослав Спєвак (Краків, Польща)
Марек Страка (Братислава, Словаччина)
Валентина Фесенкова (Огаста, США)
Бернардо Мануель де Соуза Пінто (Порту, Португалія)
Бабаджан В.Д.
Возіанов С.О.
Гогунська І.В.
Гольцев А.М.
Господарський І.Я.
Непомнящий В.М.
Скляр Н.І.
Степаненко Р.Л.
Шарікадзе О.В.

Біологічні науки:

Колибо Д.В.
Король Л.В.
Нікуліна Г.Г.
Руденко А.В.
Савченко В.С.
Сківка Л.М.

РЕДАКЦІЙНА РАДА

Базалицька С.В. (Київ), Бутенко Г.М. (Київ), Вітовська О.П. (Київ), Дитятковська Є.М. (Дніпро), Дранник Г.Г. (Канада), Заболотний Д.І. (Київ), Зайков С.В. (Київ), Засєда Ю.І. (Київ), Кайдашев І.П. (Запоріжжя), Коваль Г.Д. (Чернівці), Коноваленко С.В. (Київ), Мельников О.Ф. (Київ), Мінухін В.В. (Харків), Мінченко Ж.М. (Київ), Недєльська С.М. (Запоріжжя), Пшенична І.В. (Київ), Співак М.Я. (Київ), Фещенко Ю.І. (Київ), Чернюк Н.В. (Івано-Франківськ), Чоп'як В.В. (Львів), Широбоков В.П. (Київ)

ЗАСНОВНИК

ДУ «Інститут урології ім. акад. О. Ф. Возіанова НАМН України»

Свідоцтво про державну реєстрацію
КВ № 15721-4193Р від 08.10.2009 р.

Включено до переліку наукових фахових видань України, Додаток 3 до наказу Міністерства освіти і науки України від 26.11.2020 № 1471.
Категорія «Б».

АДРЕСА РЕДАКЦІЇ

04053, м. Київ, вул. В. Винничнека, 9А
ДУ «Інститут урології імені академіка О.Ф.Возіанова»
Національна академія медичних наук України

info@immunology.org.ua
www.immunology.org.ua

Матеріали друкуються мовою оригіналу (українською або англійською).
За зміст рекламної інформації відповідальність несе рекламодавець.
Матеріали конференції публікуються в авторській редакції. Відповідальність за науковий рівень поданих робіт та достовірність отриманих результатів несуть автори.
Редакційна колегія не завжди поділяє точку зору авторів публікацій.
Передрук публікацій здійснювати тільки за згодою редакції.

Рекомендовано до друку Вченою Радою ДУ «Інститут Урології НАМН України»,
Протокол № 4 від 26.05.2026 р.

Наклад 1000 прим.

Здано в набір 27.05.2026. Підписано до друку 29.05.2026.
Формат паперу 64×84 1/8. Гарнітура PragmaticaC. Ум. друк. арк. 8,84. Замовлення № 290526

Зверстано і надруковано ТОВ "ЮСТОН ІНФО"
03061, Україна, м. Київ, вул. Августина Волошина, буд. 2, кв. 130
Тел.: +380681959292
E-mail: manager.yuston@ukr.net, director.yuston@ukr.net
www.yuston.info

Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи до державного реєстру видавців, виготовлювачів і розповсюджувачів видавничої продукції
серія ДК № 8361 від 16.06.2025 р.

ISSN 2707-1871
doi:10.37321

IMMUNOLOGY AND ALLERGOLOGY

SCIENCE AND PRACTICE

PRACTICAL, SCIENTIFIC JOURNAL
Published 4 times a year

2'2026

EDITORIAL COLLEGE

Medical sciences:

Kurchenko A.I. (Editor-in-Chief)
Driianska V.Ye. (Deputy Editor-in-Chief)
Poroshyna T.V. (Scientific Consultant)
Sergei A. Grando (Irvine, USA)
Radosław Śpiewak (Kraków, Poland)
Valentyna Fesenkova (Augusta, USA)
Bernardo Manuel de Sousa Pinto (Portu, Portugal)
Babadzhan V.D.
Vozianov S.O.
Hohunska I.V.
Holtsev A.M.
Hospodarskyi I.Ya.
Nepomniashchyi V.M.
Skliar N.I.

Biological science:

Kolybo D.V.
Korol L.V.
Nikulina H.H.
Rudenko A.V.
Savchenko V.S.
Skivka L.M.

EDITORIAL COUNCIL

Bazalytska S.V. (Kyiv), Butenko H.M. (Kyiv), Cherniuk N.V. (Ivano-Frankivsk), Chopiak V.V. (Lviv), Drannik A.G. (Canada), Dytyatkovska Ye.M. (Dnipro), Feshchenko Yu.I. (Kyiv), Kaidashev I.P. (Zaporizhzhia), Konovalenko S.V. (Kyiv), Koval H.D. (Chernivtsi), Melnykov O.F. (Kyiv), Minchenko Zh.M. (Kyiv), Minukhin V.V. (Kharkiv), Nedielska S.M. (Zaporizhzhia), Pshenychna I.V. (Kyiv), Shyrobokov V.P. (Kyiv), Spivak M.Ya. (Kyiv), Vitovska O.P. (Kyiv), Zabolotnyi D.I. (Kyiv), Zaikov S.V. (Kyiv), Zasieda Yu.I. (Kyiv).

FOUNDER

State Center "Institute of Urology AMS of Ukraine"

State Registration Certificate КВ № 15721-4193Р dated 08.10.2009.

Included in the list of scientific professional publications of Ukraine,

Annex 3 to the order of the Ministry of Education and Science of Ukraine 26.11.2020 № 1471. Category "B".

EDITORIAL ADDRESS

04053, Kyiv, V. Vynnychenko str, 9a
DU "Institute of Urology Named After
Academic O.F. Vozianov"
National Academy of Medical Sciences of Ukraine

info@immunology.org.ua
www.immunology.org.ua

Printed materials in the original language (Ukrainian or English).
The content of advertising responsibility of the advertiser.
Conference proceedings are published in author's edition. Responsibility for the scientific level of the submitted works and the reliability of the results are the authors.
Editorial board does not always shared the view of the authors of publications.
Reprint articles carried out only with the consent of the publisher.

Recommended for publication by the Academic Council of State Center "Institute of Urology AMS of Ukraine",
Protocol No. 4 dated May 26, 2026

Edition 1000 copies

Designed and printed by "YUSTON INFO" LLC
03061, Ukraine, Kyiv, Avgustyna Voloshyna Street, Building 2, Apartment 130
Tel.: +380681959292
E-mail: manager.yuston@ukr.net, director.yuston@ukr.net
www.yuston.info

Certificate of making a publishing house subject to publication in the state register of publishers, manufacturers and distributors of publishing products series DK No. 8361 dated June 16, 2025.

— ЗМІСТ —

КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ІНФЕКЦІЇ, СПРИЧИНЕНОЇ ВІРУСОМ ГЕРПЕСУ ЛЮДИНИ 6 ТИПУ, В ІМУНОКОМПЕТЕНТНИХ ТА ІМУНОКОМПРОМЕТОВАНИХ ПАЦІЄНТІВ: ПОРІВНЯЛЬНИЙ ОГЛЯД
Бондаренко А.В., Кацапов Д.В., Бондаренко О.В. 5

БРОНХІАЛЬНА АСТМА В АСПЕКТІ ФЕНОТИПІВ, ЕНДОТИПІВ І ПАТОГЕНЕЗУ (ПОВІДОМЛЕННЯ ДРУГЕ)
Ходош Е.М. , Яковенко О.К., Нартов П.В. 14

ВПЛИВ ФАКТОРІВ ЗОВНІШНЬОГО СЕРЕДОВИЩА ТА СПАДКОВОСТІ НА РОЗВИТОК ДИВЕРТИКУЛЯРНОЇ ХВОРОБИ ТОВСТОЇ КИШКИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)
Сергієнко О.І., Романченко К.В. 25

МЕДИКАМЕНТОЗНА АЛЕРГІЯ: АКЦЕНТ НА АНТИБІОТИКИ
Бабаджан В.Д., Кравчун П.Г., Боровик К.М., ... 31

ЕТИКО-ДЕОНТОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ АТОПІЧНИМ ДЕРМАТИТОМ
Беш Л.В., Мацюра О.І., Мозирська О.В. 44

ВПЛИВ ПРЕПАРАТІВ БАЗИСНОЇ ТЕРАПІЇ НА ЦИТОКІНОВИЙ ПРОФІЛЬ У ХВОРИХ НА ОСТЕОАРТРИТ ЗАЛЕЖНО ВІД СТАДІЇ ЗАХВОРЮВАННЯ
Голуб О.І., Попов М.М., Волобуєва О.В., Павлікова К.В., Віннікова Н.В., Чернуський В.Г., Летяго Г.В. 50

КОМОРБІДНИЙ ПЕРЕБІГ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ ТА ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ: ПАТОГЕНЕТИЧНІ, КЛІНІЧНІ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНІ АСПЕКТИ
Авраменко Я.М., Бєлан О.В., Дігтяр Н.І., Лавренко А.В., Герасименко Н.Д., Остапенко М.М. 63

ЗМІНИ МІКРОБІОМУ ШКІРИ У ДІТЕЙ З АТОПІЧНИМ ДЕРМАТИТОМ НА ТЛІ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ПРОБІОТИЧНИХ ШТАМІВ *BACILLUS SPP*
Євтушенко Є.В., Літус В.І. 69

ОСОБЛИВОСТІ РЕЦЕПТОРНОГО ПРОФІЛЮ NK-КЛІТИН ТА СУБПОПУЛЯЦІЙНОГО СКЛАДУ Т-ЛІМФОЦИТІВ У ПАЦІЄНТОК ІЗ ПОРУШЕННЯМ РЕПРОДУКТИВНОЇ ФУНКЦІЇ (ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ДВОХ КЛІНІЧНИХ ВИПАДКІВ)
Сидоренко Є.В., Дуда О.К., Голуб А.П. 74

ХРОНІЧНА ВТОМА У ХВОРИХ НА МІЄЛОДИСПЛАСТИЧНИЙ СИНДРОМ: ІМУНОЛОГІЧНІ ПАТЕРНИ
Стародуб Г. С., Горяінова Н. В. 84

АВТОРАМ ЖУРНАЛЬНИХ ПУБЛІКАЦІЙ 93

© Ходош Е.М, Яковенко О.К., Нартов П.В., 2026
doi: 10.37321/immunology.2026.2-02
УДК 616.248-07-085.234-092:577.21(048.8)

БРОНХІАЛЬНА АСТМА В АСПЕКТІ ФЕНОТИПІВ, ЕНДОТИПІВ І ПАТОГЕНЕЗУ (Повідомлення друге)

Ходош Е.М. [1, 2] *ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0572-4932*
Яковенко О.К. [3] *ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9865-4314*
Нартов П.В. [1, 4] *ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8292-8192*

[1] Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна
[2] Комунальне некомерційне підприємство «Міська клінічна лікарня № 13» Харківської міської ради, м. Харків, Україна
[3] Волинський національний університет ім. Лесі Українки, м. Луцьк, Україна
[4] КНП «Обласна клінічна інфекційна лікарня» Харківської обласної ради, м. Харків, Україна

Конфлікт інтересів: відсутній.

Резюме. Модель бронхіальної астми як однотипного захворювання нині замінена більш складною біологічною мережею взаємопов’язаних запальних механізмів. Поняття «астма» наразі розглядають як загальний діагноз для кількох захворювань із різними механізмами розвитку, тобто ендотипами, та варіабельними гетерогенними клінічними проявами, які визначаються як фенотипи. Точне визначення ендотипів має центральне значення для лікування астми через пов’язані з ними терапевтичні та прогностичні наслідки.
У цьому огляді представлені патогенетичні механізми, що лежать в основі гетерогенності запалення дихальних шляхів у пацієнтів із бронхіальною астмою (БА). Ендотипи БА, у свою чергу, поділяються на Т2-високий та Т2-низький типи. Для лікування бронхіальної астми з Т2-високим ендотипом схвалено кілька біологічних препаратів, а також розробляються численні терапевтичні засоби, спрямовані на певні молекулярні механізми. У сукупності ці досягнення змінили існуючі парадигми підходів до лікування бронхіальної астми, дозволивши розробити нові методи терапії.
Ключові слова: бронхіальна астма, фенотипи, ендотипи, тип Th2, молекулярні механізми, патогенез.

BRONCHIAL ASTHMA IN ASPECT OF PHENOTYPES, ENDOTYPES AND PATHOGENESIS (Message two)

Khodosh E.M. [1, 2] *ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0572-4932*
Yakovenko O.K. [3] *ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9865-4314*
Nartov P.V. [1, 4] *ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8292-8192*

[1] Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine
[2] Municipal Non-Profit Enterprise “City Clinical Hospital No. 13” of the Kharkiv City Council, Kharkiv, Ukraine
[3] Lesya Ukrainka Volyn National University, Lutsk, Ukraine
[4] Municipal Non-Profit Enterprise “Regional Clinical Infectious Diseases Hospital” of the Kharkiv Regional Council, Kharkiv, Ukraine

Conflict of interest: none.

Abstract. The model of bronchial asthma as a single disease has now been replaced by a more complex biological network of interconnected inflammatory mechanisms. The term “asthma” is currently considered a general diagnosis encompassing several diseases with different mechanisms of development, i.e., endotypes, and variable heterogeneous clinical manifestations, referred to as phenotypes. Accurate identification of endotypes is of central importance for asthma management because of their therapeutic and prognostic implications.
This review presents the pathogenetic mechanisms underlying the heterogeneity of airway inflammation in patients with bronchial asthma (BA). In turn, BA endotypes are divided into type 2-high (T2-high) and type 2-low (T2-low) endotypes. Several biologic agents have been approved for the

treatment of T2-high bronchial asthma, and numerous therapeutic agents targeting specific molecular mechanisms are currently under development. Collectively, these advances have changed the existing paradigms of bronchial asthma management, enabling the development of new therapeutic approaches.
Key words: bronchial asthma, phenotypes, endotypes, Th2 type, molecular mechanisms, pathogenesis.

Модель бронхіальної астми (БА) як однотипного нозологічного захворювання з уніфікованими підходами до лікування на сучасному етапі розвитку медичної науки зазнала суттєвої еволюції. Впровадження в клінічну практику концепцій гетерогенності, фенотипування та ендотипування дозволило оптимізувати терапевтичну стратегію, трансформувавши її у персоналізовану медицину, яка базується на чітких біологічних індикаторах патологічного процесу [1].

Еозинофільне запалення дихальних шляхів є однією з найбільш значущих ознак бронхіальної астми (БА) і спостерігається приблизно у 40–60% пацієнтів із важким її перебігом. Аналіз кількості еозинофілів в індукованому мокротинні — поширений метод характеристики БА 2-го типу. Еозинофіли в мокротинні вважаються «золотим стандартом» біомаркерів Т2-ендотипу (з пороговим значенням > 3%). Однак ця процедура може бути неоптимальною для рутинної клінічної практики через технічні складнощі отримання якісного зразка.

Еозинофіли периферичної крові фенотипово відрізняються від еозинофілів легень, а взаємозв’язок між периферичною еозинофілією та запаленням дихальних шляхів у різних дослідженнях є суперечливим [2]. Такі розходження можуть бути зумовлені експериментальними умовами, застосовуваними лікарськими препаратами та особливостями досліджуваних популяцій пацієнтів. Таким чином, у деяких наукових працях еозинофіли крові не повною мірою відображали локальну активність еозинофілів у дихальних шляхах, що ускладнює їхнє використання як ізольованого надійного біомаркера.

Хоча абсолютна кількість еозинофілів у крові легко визначається на практиці, цей показник може бути недостатньо чутливим для виявлення епізодів тяжкої БА з високим рівнем Т2-запалення [2]. Це частково пов’язано зі зниженням кореляції між рівнем еозинофілів у мокротинні та периферичній крові зі зростанням тяжкості захворювання, особливо у пацієнтів зі стероїдозалежною астмою [5]. Наразі наявні дані, що вказують на невідповідність між кількістю еозинофілів у крові та еозинофільним запаленням дихальних шляхів у осіб з ожирінням, відтак цей показник може виступати ненадійним індикатором запалення 2-го типу в зазначеній підгрупі. Натомість інші сучасні дослідження підтверджують узгодженість рівнів еозинофілів у крові та дихальних шляхах у хворих на БА.

Зв’язок між еозинофілією периферичної крові та ризиком рецидивуючих загострень підтверджений як у дорослих, так і в дитячих когортах [3]. Для прогнозування клінічної відповіді на терапію інгібітори ІЛ-5 використовують різні порогові значення кількості еозинофілів у крові — від 150 до 400 клітин/мкл. Загалом, вищі порогові параметри периферичних еозинофілів асоціюються з більш вираженим зниженням частоти загострень та суттєвим покращенням функції легень [4].

Окрім первинної діагностики Т2-високої БА, моніторинг кількості еозинофілів у крові не завжди об’єктивно відображає ефективність біологічних препаратів. Пригнічення периферичної еозинофілії на тлі терапії анти-ІЛ-5 не завжди корелює з безпосередньою клінічною відповіддю або нормалізацією клітинного складу мокротиння [5]. Попри ці проблеми, підрахунок кількості периферичних еозинофілів є рутинним методом завдяки простоті виконання та загальнодоступності [10]. Проте під час фенотипування рефрактерної БА важливо враховувати обмеження та недоліки цього біомаркера.

Відповідно до своєї центральної ролі в патогенезі алергічної БА, сироватковий IgE виступає інформативним біомаркером атопічного статусу [6]. Рівні загального сироваткового IgE прямо корелюють із тяжкістю перебігу БА в дорослих і дітей [6, 7]. Імовірність виникнення свистячого дихання (візингу) та ризик зниження функції легень також зростають паралельно з підвищенням концентрації сироваткового IgE [7]. Загальний IgE використовується для прогнозування доцільності призначення анти-IgE-терапії, проте він малоефективний для моніторингу динаміки відповіді на лікування [9]. Водночас локальним інформативним біомаркером можуть слугувати IgE+-тучні клітини слизової оболонки бронхів [8].

Робоча група Національного інституту здоров’я США (NIH) щодо наслідків БА рекомендує оцінювати рівень сенсибілізації до аероалергенів як базовий біомаркер для класифікації хвороби [9]. Існує пряма закономірність між ступенем сенсибілізації (визначеним за титрами специфічних сироваткових IgE) та ймовірністю маніфестації клінічних симптомів БА [6, 9]. Цей

зв’язок є найбільш вираженим у дитячому віці, де високі рівні специфічного IgE чітко вказують на T2-high профіль [7]. У поєднанні з клінічними маркерами атопії позитивний тест на IgE допомагає верифікувати алергічну БА з раннім початком. Проте високий рівень IgE при T2-high ендотипі не є абсолютним свідченням атопії. Роль сироваткового IgE як маркера поточної активності або контролю захворювання залишається дискутабельною і потребує подальшого вивчення в межах клінічних досліджень нових біологічних препаратів для лікування тяжкої БА [9, 10].

Вимірювання фракції оксиду азоту у видихуваному повітрі (FeNO) є цінним діагностичним інструментом, перевагою якого є стандартизованість та швидкість отримання результату у видихуваному повітрі. Оксид азоту (NO) синтезується епітеліальними клітинами дихальних шляхів, еозинофілами та макрофагами шляхом перетворення амінокислоти L-аргініну в L-цитрулін під дією ферменту синтази оксиду азоту (NOS). Запальний процес типу T2-high у дихальних шляхах стимулює транскрипцію індуцибельної форми цього ферменту (iNOS), що призводить до надмірного вироблення NO. Показник FeNO переважно відображає локальну активність інтерлейкінів IL-4 та IL-13, при цьому його концентрація понад 50 ppb (>35 ppb у дітей) вказує на еозинофільний характер запалення дихальних шляхів та високу чутливість до кортикостероїдів. Отже, роль FeNO є додатковим маркером під час комплексної оцінки тяжкості перебігу БА. У поєднанні з периферичною еозинофілією підвищений рівень FeNO є фактором ризику гіперреактивності дихальних шляхів та неконтрольованого перебігу БА [4]. Проте, попри високу точність FeNO як індикатора T2-асоційованого запалення, наразі відсутні чіткі клінічні рекомендації щодо безпосереднього використання цього параметра для вибору конкретної таргетної терапії біологічними препаратами.

Ще одним важливим білком позаклітинного матриксу є періостин. Його експресія в альвеолярних епітеліальних клітинах та легеневих фібробластах індукується під впливом цитокінів IL-4 та IL-13 [11, 12]. Періостин стимулює дегрануляцію еозинофілів, утворення ними супероксидних аніонів, а також продукцію трансформуючого фактора росту бета (TGF-β) і цистеїніл-лейкотрієнів еозинофілами. Експресія періостину безпосередньо в бронхіальній тканині не корелює із клінічною тяжкістю БА, проте встановлено, що він виступає надійним біомаркером персистуючого еозинофільного запалення дихальних шляхів, яке утримується попри застосування кортикостероїдів [11]. Потенційне клінічне значення визначення рівня періостину в сироватці крові полягає в прогнозуванні більш вираженої терапевтичної відповіді на застосування біологічних агентів на основі анти-T2 терапії [12].

Дипептидилпептидаза-4 (DPP-4) — це мембранозв’язаний фермент, який експресується на поверхні CD4+ Т-клітин та виявляється у високих концентраціях у сполучній тканині легень [13]. Циркулююча розчинна форма цього протеїну (CD26) визначається в системному кровотоці та біологічних рідинах, зокрема в бронхоальвеолярному лаважі (БАЛ). Роль DPP-4 у підтриманні чи пригніченні астматичного запалення досі остаточно не з’ясована. Тим не менш, у пацієнтів із БА доведено посилення експресії мРНК DPP-4 після стимуляції бронхіальних епітеліальних клітин під впливом IL-13 [13]. На особливу увагу заслуговує той факт, що вихідний рівень DPP-4 у сироватці крові може слугувати предиктором ефективності анти-IL-13 терапії [12]. Таким чином, DPP-4 розглядається як перспективний біомаркер при проведенні анти-IL-13 терапії.

Високий вміст лейкотрієну E4 (LTE4) у сечі є високочутливим критерієм для диференційної діагностики аспірин-індукованого респіраторного захворювання (AERD) від аспірин-толерантної форми БА. За даними ROC-аналізу, визначення добового рівня LTE4 у сечі з пороговим значенням 166 пг/мг креатиніну дозволяє прогнозувати гіперчутливість до аспірину зі специфічністю 89% [14]. Завдяки високому показнику негативного прогностичного значення цей метод можна потенційно впроваджувати як клінічний тест для оцінки ризику розвитку AERD у пацієнтів із БА та супутнім поліпозним риносинуситом.

За даними транскриптомного аналізу епітелію дихальних шляхів, класичне запалення з переважанням T2-профілю виявляють лише у половини пацієнтів із загальної когорти БА, а серед осіб із тяжким перебігом захворювання цей показник становить лише 37% [15, 16]. Дисбаланс цитокінів T1/T2 давно відомий як першопричина розвитку БА з високим рівнем T2-імунної відповіді, тоді як захворювання з низьким рівнем T2 залишається відносно маловивченим. Хоча причини БА з низьким рівнем T2 досі залишаються невизначеними, цей ендотип характеризується відсутністю типових маркерів T2-high типу, таких як еозинофілія. Зазвичай вона маніфестує у формі нейтрофільного (вміст нейтрофілів у мокротинні >40–60%) або пауцигранулоцитарного запалення (з нормальним рівнем як еозинофілів, так і нейтрофілів у мокротинні) і відрізняється низькою відповід-

дю на кортикостероїдну терапію. Розвиток БА з низьким рівнем Т2 асоційований переважно з активацією клітин Th1 та/або Th17. Сучасні дослідження вказують на те, що саме порушення балансу в ланці клітин Th17/Treg відіграє ключову роль у формуванні стероїдорезистентних тяжких форм та нейтрофільної БА.

Молекулярні механізми, які лежать в основі залучення та підтримання нейтрофільного запалення дихальних шляхів, дотепер залишаються предметом дискусій. Розвиток важкої нейтрофільної БА часто пов’язаний із хронічною інфекцією атиповими бактеріальними збудниками [17], патологічним ожирінням, тютюнокурінням, а також із недостатньо вивченими процесами, що зумовлюють дисфункцію гладкої мускулатури бронхів. Доведено, що патогенез цієї форми захворювання включає активацію інфламасоми NLRP3 та пов’язане з цим підвищення рівня інтерлейкіну IL-1 [18]. Однак патогенетична роль власне нейтрофілів досі є дискутабельною, оскільки їхня масивна присутність у дихальних шляхах може виступати лише вторинним ефектом тривалого застосування високих доз кортикостероїдів [19]. Також імовірним є те, що певні випадки БА помилково класифікують як Т2-низькі лише тому, що інтенсивна стероїдна терапія маскує Т2-сигнатуру, знижуючи її параметри за межі порогу виявлення. Таким чином, під час верифікації БА з низьким рівнем Т2-запалення необхідно обов’язково враховувати вплив супутньої базової терапії.

M. Raundhal та співавт. нещодавно продемонстрували виражене зміщення імунної відповіді у бік Th1-типу при тяжкому перебігу БА. Цей імунологічний варіант характеризується гіперпродукцією інтерферону-γ (IFN-γ), яка виявляється приблизно у половини пацієнтів із тяжкою астмою [20]. Підвищення концентрації IFN-γ чітко корелює з високим опором дихальних шляхів, збільшенням щільності запальних інфільтратів та формуванням резистентності до кортикостероїдів. Автори висунули гіпотезу, що індуковане IFN- пригнічення активності секреторного інгібітора лейкоцитарної протеази (SLPI) в альвеолярних епітеліоцитах є провідною причиною прогресування гіперреактивності бронхів при тяжкій БА [20]. Ця ж дослідницька група припустила, що глюкокортикостероїди у таких пацієнтів можуть бути не лише малоефективними, а й здатні погіршувати перебіг патологічного процесу за рахунок додаткового рекрутування Th1-лімфоцитів [20, 21].

БА з високим рівнем активації Th17-хелперів зазвичай характеризується гормонозалежним, рефрактерним клінічним фенотипом. Цитокіни Th17-профілю відіграють ключову роль у патогенезі Т2-низького ендотипу. При цьому підвищені рівні IL-17A та IL-17F чітко верифікуються в біоптатах бронхіальних стінок у хворих із тяжкими формами БА, асоціюючись із масивною нейтрофільною інфільтрацією, вираженою гіперреактивністю дихальних шляхів та стероїдорезистентністю [22]. Інтерлейкіни IL-17A та IL-22 безпосередньо підтримують патологічне ремоделювання дихальних шляхів, посилюючи проліферацію гладком’язових клітин, а IL-17A, крім того, активно стимулює надмірне відкладення колагену в позаклітинному матриксі. Нещодавно в клінічній практиці був окремо виділений та описаний особливий ендотип БА — IL-17F/часті загострення [23].

Патогенетична активність IL-17 проявляється переважно у вигляді нейтрофільного запалення, при цьому залучення (хемотаксис) нейтрофілів безпосередньо стимулюється потужним хемокіном IL-8. Експресія іонних каналів TRPV1 у бронхах є суттєво вищою у пацієнтів із тяжкою формою БА порівняно зі здоровими особами, а специфічна стимуляція цього каналу призводить до гіперпродукції IL-8 (і, відповідно, до посилення нейтрофільного запалення) епітеліоцитами бронхів [24]. Це вказує на додаткові нейроімунні механізми рекрутування нейтрофілів у дихальні шляхи цієї категорії хворих.

Клінічна класифікація фенотипів із низьким рівнем Т2-запалення ґрунтується на ключових коморбідних та демографічних характеристиках, які включають наявність патологічного ожиріння, статус тютюнокуріння та вік пацієнтів.

Ожиріння є вагомим фактором ризику розвитку БА. Типовим пацієнтом із цим фенотипом є неатопічна жінка середнього віку з вираженими клінічними симптомами, що утримуються попри помірно збережену функцію легень. Хоча взаємозв’язок між метаболічним синдромом, ожирінням та БА є складним і багатогранним, більшість доказових даних вказує на переважання нееозинофільних запальних механізмів на молекулярному рівні. Цікаво, що надмірна маса тіла зміщує диференціацію CD4+-лімфоцитів у бік Th1-профілю, що тісно пов’язано з формуванням стероїдорезистентної БА. Крім того, у патогенез залучаються додаткові чинники вродженого імунітету, зокрема сигнальні шляхи Th17-хелперів та вроджених лімфоїдних клітин (ILC). Унікальною особливістю цього фенотипу є те, що саме ILC 3-го типу (ILC3), які експресують як IL-17, так і IL-22, безпосередньо асоціюються з БА, обумовленою патологічним ожирінням [25, 26].

Ще один терапевтично значущий цитокін — інтерлейкін-6 (IL-6) — як було нещодавно доведено, викликає системне запалення у підгрупи

пацієнтів із тяжкою БА на тлі ожиріння [35]. Примітним спостереженням у цьому дослідженні стало підвищення концентрації IL-6 у плазмі крові саме у верифікованій когорті осіб з ожирінням та вкрай важким перебігом БА, а не у всіх пацієнтів із надмірною масою тіла загалом. Відтак інтерлейкіни IL-17, IL-22, а також IL-6 (а не класичні Т2-цитокіни) мають провідне клініко-патогенетичне значення у пацієнтів із поєднанням ожиріння та тяжкої БА.

Молекулярні механізми, що лежать в основі БА, пов’язаної з тютюнокурінням, досі вивчені недостатньо, проте вважається, що цей фенотип характеризується низьким рівнем Т2-імунної відповіді, вираженим нейтрофільним профілем та резистентністю до глюкокортикостероїдів. Вірогідні патогенетичні шляхи включають виражений оксидативний стрес, який опосередковує епігенетичні модифікації, що викликають стійку активацію нейтрофілів та макрофагів [26]. Водночас куріння підвищує ризик сенсибілізації до аероалергенів та збільшує загальний рівень сироваткового IgE, демонструючи патогенетичний зв’язок між БА та ХОЗЛ. Термін «синдром перекриття бронхіальної астми та хронічного обструктивного захворювання легень» (СПАХ / ACOS) позначає пацієнтів зі значним стажем куріння, які мають персистуючу обструкцію дихальних шляхів, але при цьому демонструють перехресні ознаки астми (високу оборотність бронходилатаційного тесту, еозинофілію мокротиння чи крові, атопічний анамнез).

Спільна робоча група Глобальної ініціативи з бронхіальної астми (GINA) та Глобальної ініціативи з хронічної обструктивної хвороби легень (GOLD) опублікувала консенсусний документ, у якому викладені чіткі діагностичні критерії для СПАХ. Експертний комітет рекомендує наявність усіх трьох основних критеріїв і щонайменше одного додаткового (другорядного) критерію для верифікації цього діагнозу. До основних критеріїв належать: стійке обмеження повітряного потоку в осіб віком понад 40 років, стаж тютюнокуріння не менше 10 пачко-років та маніфестація БА у віці до 40 років. Додаткові критерії включають наявність атопії в анамнезі, значну оборотність обструкції за даними бронходилатаційної проби та периферичну еозинофілію. Хоча далеко не всі пацієнти із чистим ХОЗЛ реагують на сучасну таргетну біологічну терапію [27], підгрупа хворих із фенотипом СПАХ може демонструвати позитивну клінічну відповідь на таке лікування.

Віковий поріг для діагностики БА з пізнім початком (late-onset asthma) наразі варіює: у деяких великих дослідженнях він визначається як > 50 років, тоді як в інших — як > 65 років [28, 29, 30]. Фізіологічне старіння дихальної системи пов’язане зі зниженням функції легень через втрату еластичної тяги легеневої тканини та інші біомеханічні зміни. Окрім цих природних інволютивних процесів, важливе патогенетичне значення у пацієнтів похилого віку з БА має феномен імуностаріння (immunosenescence) [30]. Хоча ці механізми ще не повністю дешифровані, наявні докази свідчать про те, що у пацієнтів старших вікових груп із БА спостерігається виражена нейтрофілія мокротиння, зумовлена хронічною активацією Th1- та Th17-імунної відповіді [31, 32].

Попри те, що у фенотипуванні БА з високим рівнем Т2-залежного запалення досягнуто значного прогресу, у клінічній практиці існує гостра потреба в розробці підходу, заснованого на ендотипах, саме для Т2-низької БА. Дотепер специфічні біомаркери для БА з низьким рівнем Т2 не пройшли широкої міжнародної валідації. Зокрема, інтенсивність нейтрофільного запалення неможливо надійно та рутинно оцінити за допомогою наявних загальнодоступних маркерів. Нещодавнє дослідження T. Maes та співавт. [33] продемонструвало, що визначення профілю мікроРНК у мокротинні дозволяє з високою точністю ідентифікувати нейтрофільний характер запалення дихальних шляхів. Проте в реальних клінічних умовах більшість практикуючих лікарів не мають змоги рутинно отримувати репрезентативні та достатні зразки індукованого мокротиння від цієї категорії пацієнтів.

Запропоновані для клінічного використання біомаркери включають оцінку нейтрофілії крові та мокротиння, проте їх рутинне впровадження обмежене низкою методологічних перешкод. Наразі залишається остаточно не з’ясованим, чи мають ці клітини самостійне патогенетичне значення, чи вони виступають лише вторинним епіфеноменом локальної запальної реакції. Крім того, верифіковане нейтрофільне запалення дихальних шляхів може бути вторинним чинником, зумовленим різними коморбідними факторами, такими як супутня системна або топічна терапія високими дозами глюкокортикостероїдів, тривалий вплив полютантів навколишнього середовища, тютюнокуріння або латентна бактеріальна інфекція. Іншим перспективним маркером інтенсивності ураження легеневої тканини є матриксна металопротеїназа-9 (MMP-9), яка бере безпосередню участь у підтриманні хронічного запалення та процесах патологічного ремоделювання дихальних шляхів при БА [34].

З розвитком нейтрофільного компонента асоційована дія кількох прозапальних цитокінів. Зокрема, інтерлейкін-6 (IL-6) є плейотропним медіатором, який синтезується різними типа-

ми клітин у відповідь на широкий спектр альтераційних стимулів. Він розглядається як системний індикатор метаболічної дисфункції та маркер клінічної тяжкості БА, що підтверджено його валідацією як перспективного біомаркера в когорті пацієнтів із поєднанням обструктивної патології та ожиріння [35]. Доведено існування сильної кореляції між сироватковою концентрацією IL-6 та тяжкістю перебігу захворювання як до, так і після проведення стандартизації за індексом маси тіла (ІМТ). Проте діагностична цінність цього параметра обмежена тим, що його рівень здатний суттєво зростати на тлі гострих респіраторних вірусних інфекцій, які є тригерами більшості загострень БА.

Додатково ускладнює диференційну діагностику та розуміння патогенезу той факт, що більшість субпопуляцій Т-хелперів при БА не є остаточно диференційованими статичними клітинними формами. Навпаки, вони демонструють високий ступінь імунологічної пластичності залежно від специфічного впливу цитокінового мікрооточення і здатні до трансдиференціації в інші типи ефекторних CD4+-клітин. Зокрема, отримано переконливі докази супутнього існування Th1- та Th2-імунних відповідей при хронічному перебігу БА [36], причому складна взаємодія між відповідними пулами цитокінів активно стимулює проліферацію фібробластів та ремоделювання бронхіальної стінки.

За даними кластерного аналізу профілів експресії генів епітеліоцитів дихальних шляхів у пацієнтів із БА, два кластери з найбільш вираженим Th2-компонентом паралельно демонстрували гіперреактивність генів, асоційованих з інтерфероновою сигнатурою (IFN) [37]. Це свідчить про те, що класичне запалення 2-го типу може перебігати одночасно з активацією альтернативних шляхів вродженого та адаптивного імунітету. Такий патогенетичний перехрест суттєво послаблює супресивний ефект стероїдів на клітини-мішені та лежить в основі резистентності або неповної клінічної відповіді на стандартну терапію, спрямовану виключно на Т2-медіатори. Вважається, що функціональна вісь Th1/IFN-γ здатна модулювати Th2-запалення завдяки динамічному балансу між своїм супресивним впливом на активацію клітин та стимулюючою дією щодо рекрутування нових Th2-лімфоцитів у дихальні шляхи [37]. Проте точні молекулярні каскади, за допомогою яких Th1-відповідь за певних умов посилює T2-high процеси, потребують подальшого вивчення.

Аналогічно, перекриття та взаємопроникнення сигнальних шляхів Th2 та Th17 було верифіковане у пацієнтів із важкими формами БА [5]. Наявність гібридних Th2/Th17-клітин із подвійною позитивною експресією в бронхоальвеолярному лаважі асоціюється з більш агресивним і прогностично несприятливим клінічним фенотипом порівняно з особами, у яких виявляють ізольовані пули Th2- або Th17-лімфоцитів. Ключовий механізм, що пояснює підвищену патогенність таких IL-17+/Th2-клітин, полягає в тому, що ці цитокіни діють як синергісти, взаємно посилюючи хемотаксис лейкоцитів, щільність клітинної інфільтрації слизової оболонки та стимулюючи гіперсекрецію слизу келихоподібними клітинами респіраторного епітелію [38].

Подібно до Т-хелперних лімфоцитів, гетерогенність та пластичність вроджених лімфоїдних клітин (ILC) щодо сигналів мікрооточення при БА також були нещодавно детально описані [39]. Синергічна пластичність як адаптивних Т-клітин, так і вроджених ILC суттєво ускладнює перебіг запального процесу при тяжкій БА. Ці результати дозволяють припустити, що, на відміну від високополяризованих і однозначних ендотипів, тяжка БА може являти собою динамічний спектр перекривних запальних станів. Відносна експресія генних сигнатур T2-high та T2-low може бути транзиторною і змінюватися залежно від поточних клінічних обставин та тригерних впливів. Найбільш виражена експресія будь-якого з цих молекулярних профілів у певний момент часу може слугувати надійним терапевтичним орієнтиром для призначення таргетних препаратів. Така біологічна мобільність пояснює неповну відповідь на сучасні методи лікування, спрямовані виключно на Т2-медіатори, оскільки додаткові активовані механізми, що підтримують патологію дихальних шляхів, здатні нівелювати дію терапевтичних агентів. Також важливо зазначити, що у пацієнтів зі змішаним гранулоцитарним запаленням (одночасна еозинофілія та нейтрофілія) зазвичай спостерігається найвища тяжкість захворювання з точки зору інтенсивності симптомів, вираженості обструкції та загального браку контролю БА [40].

Застосування математичного кластерного аналізу при БА привертає все більше уваги науковців як прогресивний відхід від традиційних підходів до її фенотипування, що раніше базувалися виключно на емпіричних гіпотезах. Цей аналіз здійснюється за допомогою сучасних «омікснх» технологій (геноміка, транскриптоміка, протеоміка, метаболоміка), які передбачають інтеграцію та обробку величезних масивів даних, отриманих з одного біологічного зразка. Метою цього є розкриття раніше нерозпізнаних молекулярних взаємодій між організмом господаря та чинниками навколишнього середовища, а також верифікація прихованих патогенетичних механізмів хвороби.

Для оптимізації діагностики БА були розроблені мінімально інвазивні аналітичні інструменти, що використовують зразки периферійної крові, індукованого мокротиння та зіскрібків бронхіального епітелію. У декількох великих базах даних застосовуються складні алгоритми кластеризації, які аналізують взаємозв’язки різних клінічних параметрів (зокрема, демографічних показників, функції легень, індексу маси тіла (IMT), результатів опитувальника ACQ, наявності атопії та рівня еозинофілії крові) у репрезентативних когортах для точної ідентифікації фенотипів БА. До найвідоміших проектів такого типу належать довготривалі дослідження важкої астми (наприклад, програма SARP) [3], міжнародний консорціум «Неупереджені біомаркери для прогнозування наслідків респіраторних захворювань» (U-BIOPRED) [41, 42] та програма «Ендотипування захворювань дихальних шляхів для персоналізованої терапії» (ADEPT). Евристичний підхід цих новітніх «омікснних» методів спрямований на уникнення суб’єктивного нав’язування попередньо сформульованих клінічних гіпотез, дозволяючи комп’ютерним алгоритмам виявляти приховані ендотипи на основі реальних математичних зв’язків між отриманими даними. Такий підхід мінімізує упередженість дослідника і закладає підґрунтя для створення абсолютно нових парадигм персоналізованої медицини.

В основоположній праці P. G. Woodruff та співавт. вперше було застосовано профілювання експресії генів до зіскрібків бронхіального епітелію дорослих з легкою та помірною БА [15]. У цьому дослідженні були виділені запальні ендотипи з високим та низьким рівнем Th2 на основі підвищеної експресії трьох епітеліальних генів: CLCA1, періостину та серпіну B2 у пацієнтів з високим рівнем Th2. Тільки у цих пацієнтів спостерігався еозинофільний фенотип запалення дихальних шляхів, і вони добре відповідали на кортикостероїди, однак еозинофільне запалення може бути настільки вираженим, що стероїди не дають ефекту. Консорціум U-BIOPRED застосував цей підхід до пацієнтів із тяжкою формою БА [41, 42] та виявив дві еозинофільні підгрупи з обмеженою відповіддю на стероїди: одна — з підвищеною еозинофілією слизової оболонки, підвищеним рівнем FeNO та застосуванням пероральних кортикостероїдів; друга — з еозинофілією дихальних шляхів та вищим індексом маси тіла. Група U-BIOPRED також розробила розрахункову модель для прогнозування відповіді на стероїдну терапію.

Більшість омікснних досліджень є поперечними, тобто відображають одну часову точку і не характеризують еволюцію експресії генів. Фенотипувальне дослідження [43] підтвердило кластери дорослих у поздовжньому аналізі з використанням клінічних та біомаркерних характеристик. Фенотипи включали: (1) легку форму захворювання 2-го типу з раннім початком та збереженою функцією легень; (2) помірно контрольовану БА з високим рівнем Th2 та легкою оборотною обструкцією дихальних шляхів; (3) помірно контрольовану БА з низьким рівнем T2 та фіксованою обструкцією; (4) тяжку БА з неконтрольованою оборотною обструкцією дихальних шляхів зі змішаним запаленням. Ця класифікація була додатково підтверджена в підгрупі U-BIOPRED.

Транскриптоміка вивчає сукупність усіх РНК-транскриптів у клітинах та тканинах у визначений момент часу (зокрема, у крові). Група U-BIOPRED використала транскриптоміку крові для виявлення майже 1700 генів, експресія яких відрізнялася у дорослих пацієнтів із БА порівняно з контрольною групою, при цьому найбільший ефект спостерігався у пацієнтів із тяжкою формою БА [41]. Однак їм не вдалося узгодити ці транскрипційні зміни з конкретними клінічними кластерами, що підкреслює складність і неповноту нашого розуміння БА.

Транскриптоміка мокротиння — це сучасний молекулярно-генетичний метод, який вивчає всю сукупність РНК (транскриптів) у зразку мокротиння для розуміння того, які гени активні в клітинах дихальних шляхів та легеневої тканини в певний момент часу. У когорті дорослих U-BIOPRED для виявлення кластерів у популяції, що включає пацієнтів з легкою та тяжкою формою БА, використовувалася транскриптоміка мокротиння [42]. Дослідники намагалися з’ясувати диференційну експресію генів в ендотипах Th2-high і Th2-low [43]. Аналіз омікснних даних мокротиння у хворих із тяжкою формою БА виявив три молекулярні фенотипи. Один кластер характеризується канонічним Th2-запаленням та тяжкою обструкцією дихальних шляхів. У другому фенотипі була виявлена генна сигнатура, пов’язана з інфламасомою, яка асоціювалася з накопиченням нейтрофілів у мокротинні. Це узгоджується з попередніми даними про підвищену експресію генів NLRP3, каспази-1 та IL-1β у макрофагах мокротиння у пацієнтів з нейтрофільною БА [18]. У заключній групі автори повідомили про посилення активності генів метаболічних шляхів, убіквітинування (убіквітин — невеликий (8,5 кДа) консервативний білок еукаріотів, що бере участь у регуляції процесів внутрішньоклітинної деградації інших білків) у мітохондріальній функції, а також про клінічну характеристику у вигляді малогранулоцитарного запалення та збереження функції ле-

ген. Такий неупереджений підхід дає загальне уявлення про різні шляхи, які пов’язані з цими трьома фенотипами БА.

Ще одним застосуванням транскриптоміки мокротиння стало кількісне визначення Т2-запалення в дихальних шляхах пацієнтів із БА на основі вимірювання цитокінів Th2 — IL-4, IL-5 та IL-13 у клітинах індукованого мокротиння [43]. Автори запропонували «середнє значення генів типу 2» (T2GM) як комбінований мультигенний показник експресії IL-4, IL-5 та IL-13 у клітинах мокротиння. Ця модель експресії генів типу 2 була нещодавно підтверджена в субкогорті SARP [45].

Важливе діагностичне значення при БА набула метаболоміка, яка характеризується вимірюванням медіаторів або продуктів метаболізму в тканинах або видихуваному повітрі та є галуззю оміксних досліджень, найбільш близькою до експресії фенотипу і такою, що потенційно відображає взаємодію геному та навколишнього середовища. При цьому деякі циркулюючі метаболіти відрізняються від таких у здорових людей [44-47]. Нещодавно в систематичному огляді було зроблено висновок, що леткі органічні сполуки (ЛОС) видихуваного повітря, переважно алкани, є перспективними біомаркерами для діагностики БА [45]. Аналіз видихуваного повітря (бресоміка) становить особливий інтерес, оскільки є неінвазивним методом і, відповідно, полегшує повторне тестування для оцінки стану дихальних шляхів, що постійно змінюється при БА. Дані дослідження, засновані на метаболоміці, підтвердили існування окремого фенотипу ожиріння та БА на молекулярному рівні [46]. Метаболоміка також допомогла встановити потенційні біомаркери тяжкості БА та стероїдної резистентності [44, 47]. Однак необхідні додаткові дослідження для стандартизації підходу до метаболоміки при БА.

Омікснi дослідження, що ґрунтуються на методах молекулярної біології, і кластерний аналіз у фенотипуванні все ще пов’язані з певними труднощами. Розрізнені результати, отримані за допомогою різноманітних омікснх методів, можуть відображати гетерогенність досліджуваних популяцій з точки зору тяжкості БА. Однак спостереження, зроблені в опублікованих на сьогодні когортах, підтверджують попередні дані, які описують захворювання з високим та низьким рівнем Т2-відповіді [48]. З появою кількох біологічних препаратів, спрямованих на Т2-шлях, омікснi дослідження сприяють подальшому субфенотипуванню для більш точного вибору лікування. У теперішній час кластерний аналіз має обмежене клінічне значення у цьому відношенні. Окрім встановлення потенційних зв’язків, важко відокремити асоціацію від причинно-наслідкових зв’язків. Більше того, довготривала стабільність цих фенотипів наразі невідома. Тим не менш, інтеграція клінічних характеристик та мікрооточення є важливим кроком уперед у визначенні взаємозв’язку між ендотипами та фенотипами БА, хоча необхідні подальші дослідження.

Оскільки все більше типів клітин вродженого та адаптивного імунітету, а також цитокінів ідентифікуються як важливі фактори розвитку БА, стає очевидним, що визначення ендотипів залишається динамічним. На сучасному етапі, завдяки наявності методів лікування, спрямованих на цитокіни Т2, та виявленню відносно простих біомаркерів, пов’язаних із Т2-запаленням, підхід полягає в розподілі пацієнтів на групи БА з високим та низьким рівнем Т2. Щодо тяжкої БА залишаються важливі невирішені питання, головним чином тому, що наше розуміння запального мікросередовища дихальних шляхів та його внеску в клінічні прояви захворювання залишається неповним. Нещодавні досягнення дозволили глибше зрозуміти молекулярні механізми, що лежать в основі стероїдної резистентності, ремоделювання тканин та загострень захворювання. Омікснй підхід виявився корисним для розуміння молекулярних механізмів БА з низьким рівнем Т2. Потенційні хемосенсорні та ремоделюючі ознаки, нещодавно описані в дихальних шляхах при БА, можуть вказувати на нові ендотипи, що мають значення для пацієнтів із низьким рівнем Т2. Для точного перенесення результатів цих досліджень у клінічну практику необхідні ретельна клінічна характеристика при розробці клінічних випробувань та створення нових біологічних методів лікування бронхіальної астми.

ЛІТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. Clin Pharmacol Ther. 2001;69(3):89–95. https://doi.org/10.1067/mcp.2001.113989
2. *Hastie AT, Moore WC, Li H, et al.* Biomarker surrogates do not accurately predict sputum eosinophil and neutrophil percentages in asthmatic subjects. J Allergy Clin Immunol. 2013;132(1):72–80. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.03.044
3. *Fitzpatrick AM, Jackson DJ, Mauger DT, et al.* Individualized therapy for persistent asthma in young children. J Allergy Clin Immunol. 2016;138(6):1608–1618.e12. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.09.028

4. *Толох ОС, Рудницька НД, Чуловська УБ.* Гетерогенність бронхіальної астми та вибір терапевтичної тактики. Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2015;7(86):17–25.
5. *Nair P, Pizzichini MMM, Kjarsgaard M, et al.* Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. N Engl J Med. 2009;360(10):985–993. https://doi.org/10.1056/NEJMoa0805435
6. *Burrows B, Wright AL, Taussig LM, et al.* The relationship between parental and children’s serum IgE and asthma. Am J Respir Crit Care Med. 1995;152(5 Pt 1):1497–1500. https://doi.org/10.1164/ajrccm.152.5.7582283
7. *Gerald JK, Gerald LB, Vasquez MM, et al.* Markers of differential response to inhaled corticosteroid treatment among children with mild persistent asthma. J Allergy Clin Immunol Pract. 2015;3(4):540–546.e3. https://doi.org/10.1016/j.jaip.2015.01.023
8. *Pillai P, Corrigan CJ, Ying S, et al.* Omalizumab reduces bronchial mucosal IgE and improves lung function in non-atopic asthma. Eur Respir J. 2016;48(6):1593–1601. https://doi.org/10.1183/13993003.01501-2015
9. *Szefler SJ, Wenzel S, Brown R, et al.* Asthma outcomes: biomarkers. J Allergy Clin Immunol. 2012;129(3 Suppl):S9–S23. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.12.979
10. *Lim HF, Nair P.* Airway inflammation and inflammatory biomarkers. Semin Respir Crit Care Med. 2018;39(1):56–63. https://doi.org/10.1055/s-0037-1606217
11. *Jia G, Erickson RW, Choy DF, et al.* Periostin is a systemic biomarker of eosinophilic airway inflammation in asthmatic patients. J Allergy Clin Immunol. 2012;130(3):647–654.e10. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.06.025
12. *Corren J, Lemanske RF, Hanania NA, et al.* Lebrikizumab treatment in adults with asthma. N Engl J Med. 2011;365(12):1088–1098. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1106469
13. *Shiobara T, Chibana K, Watanabe T, et al.* Dipeptidyl peptidase-4 is highly expressed in bronchial epithelial cells of untreated asthma and increases cell proliferation with fibronectin production. Respir Res. 2016;17:28. https://doi.org/10.1186/s12931-016-0342-7
14. *Divekar R, Hagan J, Rank MA, et al.* Diagnostic utility of urinary LTE4 in asthma, allergic rhinitis, chronic rhinosinusitis, nasal polyps, and aspirin sensitivity. J Allergy Clin Immunol Pract. 2016;4(4):665–670. https://doi.org/10.1016/j.jaip.2016.03.004
15. *Woodruff PG, Modrek B, Choy DF, et al.* T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2009;180(5):388–395. https://doi.org/10.1164/rccm.200903-0392OC
16. *Kuo CS, Pavlidis S, Loza M, et al.* A transcriptome-driven analysis of epithelial brushings and bronchial biopsies to define asthma phenotypes in U-BIOPRED. Am J Respir Crit Care Med. 2017;195(4):443–455. https://doi.org/10.1164/rccm.201512-2452OC
17. *Carr TF, Kraft M.* Chronic infection and severe asthma. Immunol Allergy Clin North Am. 2016;36(3):483–502. https://doi.org/10.1016/j.iac.2016.03.010
18. *Simpson JL, Phipps S, Baines KJ, et al.* Elevated expression of the NLRP3 inflammasome in neutrophilic asthma. Eur Respir J. 2014;43(4):1067–1076. https://doi.org/10.1183/09031936.00105013
19. *Marwick JA, Dorward DA, Lucas CD, et al.* Oxygen levels determine glucocorticoid effects on neutrophils in inflammatory environments. J Leukoc Biol. 2013;94(6):1285–1292. https://doi.org/10.1189/jlb.0912462
20. *Raundhal M, Morse C, Khare A, et al.* High IFN-γ and low SLPI mark severe asthma in mice and humans. J Clin Invest. 2015;125(8):3037–3050. https://doi.org/10.1172/JCI80911
21. *Gauthier M, Ray A, Wenzel SE.* Severe asthma in humans and mouse model suggests a CXCL10 signature underlies corticosteroid-resistant Th1 bias. JCI Insight. 2017;2(13):e94580. https://doi.org/10.1172/jci.insight.94580
22. *Al-Ramli W, Préfontaine D, Chouiali F, et al.* T(H)17-associated cytokines (IL-17A and IL-17F) in severe asthma. J Allergy Clin Immunol. 2009;123(5):1185–1187. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.02.024
23. *Ricciardolo FLM, Sorbello V, Folino A, et al.* Identification of IL-17F/frequent exacerbator endotype in asthma. J Allergy Clin Immunol. 2017;140(2):395–406. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.10.034
24. *McGarvey LP, Butler CA, Stuart B, et al.* Increased expression of TRPV1 in severe asthma. J Allergy Clin Immunol. 2014;133(3):704–712.e4. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.09.016
25. *Peters U, Dixon AE, Forno E.* Obesity and asthma. J Allergy Clin Immunol. 2018;141(4):1169–1179. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.02.004
26. *Takahashi K, Pavlidis S, Ng Kee Kwong F, et al.* Sputum proteomics and airway transcripts in severe asthma (U-BIOPRED). Eur Respir J. 2018;51(5):1702173. https://doi.org/10.1183/13993003.02173-2017

27. *Tripple JW, McCracken JL, Calhoun WJ.* Biologic therapy in COPD. Immunol Allergy Clin North Am. 2017;37(2):345–355. https://doi.org/10.1016/j.iac.2017.01.009
28. *Pite H, Pereira AM, Morais-Almeida M, et al.* Prevalence of asthma and association with rhinitis in the elderly. Respir Med. 2014;108(8):1117–1126. https://doi.org/10.1016/j.rmed.2014.05.002
29. *Фещенко Ю.І., Яшина Л.О., Ігнатьєва В.І.,* зі співавт. Можливості визначення фенотипів тяжкої бронхіальної астми на етапі первинної медичної допомоги. Вісник проблем біології і медицини. 2017;3(1):232–242. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Vpbm_2017_3(1)__46
30. *Радченко О.М.* Фенотипування бронхіальної астми: значення для клінічної практики. Астма та алергія. 2012;4(4):46–50.
31. *Nyenhuis SM, Schwantes EA, Evans MD, et al.* Airway neutrophil inflammatory phenotype in older subjects with asthma. J Allergy Clin Immunol. 2010;125(5):1163–1165. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.02.015
32. *Schmitt V, Rink L, Uciechowski P.* The Th17/Treg balance is disturbed during aging. Exp Gerontol. 2013;48(12):1379–1386. https://doi.org/10.1016/j.exger.2013.09.003
33. *Maes T, Cobos FA, Schleich F, et al.* Asthma inflammatory phenotypes show differential microRNA expression in sputum. J Allergy Clin Immunol. 2016;137(5):1433–1446. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.02.018
34. *Grzela K, Litwiniuk M, Zagorska W, et al.* Airway Remodeling in Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Asthma: the Role of Matrix Metalloproteinase-9. Arch Immunol Ther Exp. 2016;64(1):47–55. https://doi.org/10.1007/s00005-015-0345-y
35. *Peters MC, McGrath KW, Hawkins GA, et al.* Plasma interleukin-6 concentrations, metabolic dysfunction, and asthma severity: a cross-sectional analysis of two cohorts. Lancet Respir Med. 2016;4(7):574–584. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30048-0
36. *Krug N, Madden J, Redington AE, et al.* T-cell cytokine profile evaluated at the single cell level in BAL and blood in allergic asthma. Am J Respir Cell Mol Biol. 1996;14(4):319–326. https://doi.org/10.1165/ajrcmb.14.4.8600935
37. *Modena BD, Tedrow JR, Milosevic J, et al.* Gene expression in relation to exhaled nitric oxide identifies novel asthma phenotypes with unique biomolecular pathways. Am J Respir Crit Care Med. 2014;190(12):1363–1372. https://doi.org/10.1164/rccm.201406-1099OC
38. *Wang YH, Voo KS, Liu B, et al.* A novel subset of CD4+ TH2 memory/effector cells that produce inflammatory IL-17 cytokine and promote the exacerbation of chronic allergic asthma. J Exp Med. 2010;207(11):2479–2491. https://doi.org/10.1084/jem.20101376
39. *Li BWS, Stadhouders R, Helbig MF, et al.* Group 2 Innate Lymphoid Cells Exhibit a Dynamic Phenotype in Allergic Airway Inflammation. Front Immunol. 2017;8:1684. https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01684
40. *Pembrey L, Rayner J, Probst H, et al.* Understanding asthma phenotypes: the World Asthma Phenotypes (WASP) international collaboration. ERJ Open Res. 2018;4(3):00013-2018. https://doi.org/10.1183/23120541.00013-2018
41. *Bigler J, Boedigheimer M, Schofield JPR, et al.* A Severe Asthma Disease Signature from Gene Expression Profiling of Peripheral Blood from U-BIOPRED Cohorts. Am J Respir Crit Care Med. 2017;195(10):1311–1320. https://doi.org/10.1164/rccm.201604-0866OC
42. *Lefaudeux D, De Meulder B, Loza MJ, et al.* U-BIOPRED clinical adult asthma clusters linked to a subset of sputum omics. J Allergy Clin Immunol. 2017;139(6):1797–1807. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.08.048
43. *Peters MC, Mekonnen ZK, Yuan S, et al.* Measures of gene expression in sputum cells can identify TH2-high and TH2-low subtypes of asthma. J Allergy Clin Immunol. 2014;133(2):388–394. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.07.036
44. *Reinke SN, Gallart-Ayala H, Gomez C, et al.* Metabolomics analysis identifies different metabotypes of asthma severity. Eur Respir J. 2017;49(3):1601740. https://doi.org/10.1183/13993003.01740-2016
45. *Rufo JC, Madureira J, Fernandes EO, et al.* Volatile organic compounds in asthma diagnosis: a systematic review and meta-analysis. Allergy. 2016;71(2):175–188. https://doi.org/10.1111/all.12793
46. *Maniscalco M, Paris D, Melck D, et al.* Coexistence of obesity and asthma determines a distinct respiratory metabolic phenotype. J Allergy Clin *Immunol*. 2017;139(5):1536–1547.e5. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.08.038
47. *Park YH, Fitzpatrick AM, Jackson DJ, et al.* High-resolution metabolomics to identify urine biomarkers in corticosteroid-resistant asthmatic children. J Allergy Clin Immunol. 2017;139(5):1518–1524.e4. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.08.018

48. *Wenzel SE, Schwartz LB, Langford ML, et al.* Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics. Am J Respir Crit Care Med. 1999;160(3):1001–1008. https://doi.org/10.1164/ajrccm.160.3.9812110

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ / INFORMATION ABOUT AUTHORS

- **Ходош Едуард Михайлович**

  д.мед.н., професор кафедри інфекційних хвороб, дитячих інфекційних хвороб, паразитології, фтизіатрії та пульмонології Харківського національного медичного університету; завідувач пульмонологічного відділення № 1 Комунального неприбуткового підприємства «Міська клінічна лікарня № 13» Харківської міської ради
  Адреса: просп. Аерокосмічний, 137, м. Харків, 61124, Україна
  Тел.: +380672548855
  E-mail: gen.khodosh@gmail.com
  Внесок автора: концепція та дизайн дослідження, збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання статті, редагування статті, остаточне затвердження статті

- **Яковенко Олег Костянтинович**

  д.мед.н., завідувач кафедри внутрішньої та сімейної медицини медичного факультету Волинського національного університету ім. Лесі Українки
  Адреса: просп. Волі, 13, м. Луцьк, 43025, Україна
  Тел.: +380505470790
  E-mail: Yakovenko.Oleh@vnu.edu.ua
  Внесок автора: концепція та дизайн дослідження, збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання статті, редагування статті, остаточне затвердження статті

- **Нартов Павло Вікторович**

  д.мед.н., професор кафедри інфекційних хвороб, дитячих інфекційних хвороб, фтизіатрії та пульмонології Харківського національного медичного університету;
  медичний директор КНП «Обласна клінічна інфекційна лікарня» Харківської обласної ради
  Адреса: просп. Науки, 4, м. Харків, 61022, Україна
  Тел.: +380679025891
  E-mail: nartovpavel@ukr.net , pv.nartov@knmu.edu.ua
  Внесок автора: підбір літературних джерел за темою роботи, написання тексту статті, формулювання висновків

- **Khodosh Eduard Mykhailovych**

  Doctor of medical sciences, Professor of the Department of Infectious Diseases, Pediatric Infectious Diseases, Parasitology, Phthisiology and Pulmonology, Kharkiv National Medical University; Head of the Pulmonology Department No. 1 of the Municipal Non-Profit Enterprise “City Clinical Hospital No. 13” of the Kharkiv City Council
  Address: 137, Aerokosmichnyi ave., Kharkiv, 61124, Ukraine
  Tel.: +380672548855
  E-mail: gen.khodosh@gmail.com
  Author’s contribution: research concept and design; collection and/or assembly of data; data analysis and interpretation; writing the article; critical revision of the article; final approval of the article

- **Yakovenko Oleg Kostiantynovych**

  Doctor of medical sciences, Head of the Department of Internal and Family Medicine, Faculty of Medicine, Lesya Ukrainka Volyn National University
  Address: 13, Voli ave., Lutsk, 43025, Ukraine
  Tel: +380505470790
  E-mail: Yakovenko.Oleh@vnu.edu.ua
  Author’s contribution: research concept and design; collection and/or assembly of data; data analysis and interpretation; writing the article; critical revision of the article; final approval of the article

- **Nartov Pavlo Viktorovych**

  Doctor of medical sciences, Professor at the Department of Infectious Diseases, Pediatric Infectious Diseases, Phthisiology, and Pulmonology of Kharkiv National Medical University; Medical Director of the Municipal Nonprofit Enterprise “Regional Clinical Infectious Diseases Hospital” of Kharkiv Regional Council
  Address: 4 Nauky Ave., Kharkiv, 61022, Ukraine
  Tel.: +380679025891
  E-mail: nartovpavel@ukr.net , pv.nartov@knmu.edu.ua
  Author’s contribution: selection of literary sources according to the topic of the work, writing the text of the article, formulating conclusions

Для кореспонденції / Correspondence to

Ходош Едуард Михайлович
Харківський національний медичний університет,
пульмонологічне відділення № 1
КНП «Міська клінічна лікарня № 13» ХМР
просп. Аерокосмічний, 137, м. Харків,
61124, Україна
E-mail: gen.khodosh@gmail.com

Отримано / Received 01.04.2026
Рецензовано / Revised 08.04.2026
Прийнято до друку /Accepted 15.04.2026