

DOI: <https://doi.org/10.26565/2617-409X-2023-12-04>

УДК 616.248-085.234:612.94-053.2

**Т. І. Лядова**<sup>A, C, D</sup>, **О. В. Волобуєва**<sup>A, C, D</sup>, **В. Г. Чернуський**<sup>A, C, D</sup>,  
**М. М. Попов**<sup>A, C, D</sup>, **Г. В. Лєтяго**<sup>B, E</sup>, **К. В. Павлікова**<sup>B, E</sup>  
[chernusky@karazin.ua](mailto:chernusky@karazin.ua)

## ВПЛИВ ПРЕПАРАТІВ ПРОТОКОЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ НА ПРОДУКЦІЮ ПРОЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ Т-ЛІМФОЦИТІВ ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ

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

**АНОТАЦІЯ.** На сучасному етапі вирішення проблеми у патогенезі atopічної бронхіальної астми при середньо-тяжкому та тяжкому перебігу захворювання провідну роль грають прозапальні цитокіни Т-лімфоцитів та фактори пізньої фази алергічного запалення.

**Мета.** Визначити вплив препаратів протоколу терапії рекомендованого GINA (2021) та МОЗ України № 2856 на продукцію прозапальних цитокінів у дітей, хворих на бронхіальну астму.

**Матеріали та методи.** Дослідження проводили у 106 хворих на бронхіальну астму та 20 здорових дітей у віці від 5 до 14 років в періоді ремісії захворювання до та після терапії. Оцінювали вплив протокольної схеми терапії на продукцію прозапальних цитокінів та їх антитітельний контроль у дітей з різним ступенем тяжкості перебігу захворювання.

**Результати.** При бронхіальній астмі у дітей з легким персистуючим перебігом протокольна терапія нівелює вивільнення медіаторів ранньої фази алергічного захворювання та часткову продукцію прозапальних цитокінів, що приводить до клінічної ремісії захворювання. При середньотяжкому персистуючому перебігу бронхіальної астми, вплив препаратів протокольної терапії знижують рівень продукції прозапальних цитокінів до слабо позитивних значень, що вказує на неповний контроль терапії та нестійку клінічну ремісію. При тяжкому персистуючому перебігу бронхіальної астми, протокольна терапія частково нівелює продукцію прозапальних цитокінів, але не впливає на пізню фазу алергічного запалення та аутоімунний компонент патогенезу захворювання.

**Висновки.** Рекомендована протокольна терапія GINA (2021), нівелює ранню фазу і не впливає на пізню фазу алергічного запалення та аутоімунний компонент. Це потребує розробки додаткової терапії середньотяжкого та тяжкого перебігу бронхіальної астми у дітей.

**Ключові слова:** бронхіальна астма, діти, прозапальні цитокіни, аутоантитіла до цитокінів, протокольна терапія

**Для цитування:** Лядова ТІ, Волобуєва ОВ, Чернуський ВГ, Попов ММ, Лєтяго ГВ, Павлікова КВ. ВПЛИВ ПРЕПАРАТІВ ПРОТОКОЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ НА ПРОДУКЦІЮ ПРОЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ Т-ЛІМФОЦИТІВ ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2023;12:29-38. DOI: <https://doi.org/10.26565/2617-409X-2023-12-04>

### Інформація про автора

**Тетяна Іванівна Лядова**, д. мед. н., професор, декан медичного факультету, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022, e-mail: [t.lyadova@karazin.ua](mailto:t.lyadova@karazin.ua), ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-5892-2599>

**Ольга Вікторівна Волобуєва**, к. мед. н., доцент, завідувач кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології, медичний факультет, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022, e-mail:

[o.volobyeva@karazin.ua](mailto:o.volobyeva@karazin.ua), ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-5569-1748>

**В'ячеслав Григорович Чернуський**, д. мед. н., професор, професор кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології, медичний факультет, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022, e-mail: [chernusky@karazin.ua](mailto:chernusky@karazin.ua), ORCID ID <https://orcid.org/0000-0001-5657-9486>.

**Микола Миколайович Попов**, д. мед. н., професор, професор кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології, медичний факультет, Харківський національний


університет імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022, e-mail:

[mykola.m.popov@karazin.ua](mailto:mykola.m.popov@karazin.ua), ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-5759-9654>

**Ганна Володимирівна Лєтяго**, к. мед. н., доцент, доцент кафедри педіатрії, медичний факультет, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022, e-mail: [letyago@karazin.ua](mailto:letyago@karazin.ua), ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-6327-1321>

**Ксенія Вячеславівна Павлікова**, к. мед. н., асистент кафедри інфекційних хвороб та клінічної

© Лядова Т. І., Волобуєва О. В., Чернуський В. Г., Попов М. М., Лєтяго Г. В., Павлікова К. В., АРРМ, 2023

 This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License 4.0.

імунології, медичний факультет, імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, k.pavlikova@karazin.ua, ORCID ID Харківський національний університет 6, Харків, Україна, 61022, e-mail: <https://orcid.org/0000-0002-1228-4915>

## Вступ

В даний час атопічна бронхіальна астма (БА) у дітей розглядається як хронічне алергічне запалення, яке характеризується оборотною бронхіальною обструкцією та гіперчутливістю бронхів та координується Th2- лімфоцитами.

Хронічний запальний процес стосується всіх структур стінок бронхів: епітеліальний покрив, базальну мембрану, бронхоасоційовані лімфоїдні вузлики, судини, гладкі м'язи, з яких кожна реагує по-своєму. Так, епітеліальні клітини пошкоджуються і відбувається їх масова десквамація, базальна мембрана дезорганізується і склерозується в субепітеліальній частині, розвивається гіпертрофія гладких м'язів, дилатація посткапілярних венул і все це відбувається на тлі міграції та інфільтрації стінки бронха еозинофілами, тучними клітинами та T-лімфоцитами. Ключову роль розвитку хронічного алергічного запалення відіграють Th2 – лімфоцити. Під впливом алергенів відбувається активація та проліферація Th2-клітин з подальшим виділенням прозапальних цитокінів (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, IL-13, IL-18, ФНП<sub>2</sub>). В умовах сенсibiliзації організму повторне надходження алергену призводить до виділення гладкими клітинами і базофілами преформованих медіаторів, що призводить до бронхоспазму, набряку і гіперсекреції слизу, порушуючи бронхіальну прохідність. Вивільнення прозапальних цитокінів (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-13, IL-18), які індукують розвиток запалення у слизовій оболонці дихальних шляхів. У запальній реакції беруть участь ефекторні клітини – T-лімфоцити, еозинофіли, макрофаги, нейтрофіли, тромбоцити. Комплекс антиген – антитіло активує фосфоліпазу A<sub>2</sub>, що призводить до вивільнення з фосфоліпідів арахідонової кислоти. Арахідонова кислота піддається метаболізму по двох шляхах: ліпоксигеназному та циклоксигеназному. В результаті ліпоксигеназного шляху утворюються лейкотрієни (LT), LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>, які представляють собою повільно реагуючу субстанцію анафілаксії, яка багато в чому активніша за біогенні аміни (гістаміну, серотоніну).

В патогенезі захворювання [1, 3] виділяють 2 фази так званої «астматичної реакції»: рання чи негайна, і пізня, чи відстрочена. Рання починається протягом 10 хвилин після контакту з алергеном, досягає піку через 30 хвилин і триває 1-3 години, вона пов'язана з розвитком бронхоспазму, набряку слизової та виділенням секрету у просвіт бронхів. Пізня реакція починається через 3-4 години після дії алергену, досягаючи максимуму через 4-8 годин і продовжується до 72 годин. Переходу реакції у затяжну форму сприяють прозапальні цитокіни T-лімфоцитів, які можуть викликати бронхіальну гіперреактивність і поза антигенною стимуляцією, не використовуючи в якості посередника продукцію IgE, активують «запальні» клітини крові (еозинофіли, нейтрофіли, макрофаги). Зазначені клітини у великих кількостях переміщуються в слизові оболонки дихальних шляхів, з них вивільняються ферменти та токсичні протеїни, що ушкоджують епітелій бронхолегеневої системи.

Весь процес на клітинному рівні набуває характеру замкнутого кола, призводячи до хронічного запалення та стану хронічної бронхіальної гіперреактивності, однієї з провідних ознак бронхіальної астми [5].

Враховуючи, що атопічна БА у дітей представляє хронічне алергічне запалення, тому протизапальні препарати розглядаються як базисна терапія. Препарати рекомендовані GINA (2021) – це інгаляційні кортикостероїди та комбіновані на основі інгаляційних кортикостероїдів та пролонгованих  $\beta_2$  – агоністів. Інгаляційні глюкокортикостероїди (ІГКС) є найбільш ефективними препаратами для терапії бронхіальної астми за даними GINA (2021) і призначаються всім дітям, хворих на бронхіальну астму з легкої персистуючої течії. Сучасні ІГКС мають високу спорідненість до кортикостероїдних рецепторів, виражену місцеву протизапальну активність, відносну безпеку порівняно із системними стероїдами [3, 5].

Глюкокортикостероїди здатні негативно впливати на різні субпопуляції T-лімфоцитів. Причому вже після одноразового введення через 3-4 години розвивається істотна

лімфоцитопенія, а семидобовий прийом цих препаратів призводять до зменшення субпопуляції CD4<sup>+</sup> - клітин (хелперів-індукторів) при збереженні CD8<sup>+</sup> - клітин (супресори - кілери). Тривалий прийом високих доз глюкокортикостероїдів у дітей з тяжким перебігом бронхіальної астми призводить до появи Т-лімфоцитів нечутливих до кортикостероїдів. Глюкокортикостероїди інгібують активність Т-лімфоцитів щодо продукції ІЛ-2, затримують диференціювання моноцитів у макрофаги та інгібують експресію рецепторів для ІЛ-2 на В-лімфоцитах.

Враховуючи особливу значущість Т-лімфоцитів у регуляції імунного гомеостазу, можна вважати, що застосування глюкокортикостероїдів веде до порушення контролю і регуляції імунної відповіді, а збереження CD8<sup>+</sup> - клітин (супресорів - кілерів) може сприяти підвищенню їхньої цитотоксичної дії на клітини-мішені. Останнє формує імунопатологічний статус, що на тлі бронхіальної астми у дітей обтяжує перебіг захворювання за рахунок розвитку аутоімунних реакцій, спрямованих не тільки на структури бронхолегеневої тканини, але і на тканинні структури надниркових залоз [5]. Прогрес у вивченні механізмів розвитку бронхіальної астми у дітей став базою не тільки розробки концепції патогенезу, згідно з якою основою захворювання становить хронічне алергічне запалення, в основі якого одне з провідних значень належить гіперчутливості повільного типу (ГЧПТ), реалізація якої йде через імунопатологічну дію цитокінів Т-лімфоцитів, але й нових підходів до базисної терапії [3].

Комбіновані препарати на основі ІГКС та β<sub>2</sub>-агоністів поєднують застосування сучасних інгаляційних стероїдів та пролонгованих β<sub>2</sub>-агоністів за принципом «два препарати в одному інгаляторі». Такий напрямок стає лідируючим у лікуванні астми у всьому світі. Доведено, що спільне застосування ІГКС та пролонгованого β<sub>2</sub>-агоніста в препараті (Серетид) супроводжується їхньою комплементарною взаємодією на молекулярному та рецепторному рівні. Це дозволяє підвищити ефективність протизапальної терапії та

досягти оптимального контролю бронхіальної астми нижчими дозами інгаляційних стероїдів у більшості дітей, хворих на бронхіальну астму при одночасному зменшенні ймовірності побічних ефектів, а також суттєво покращує якість життя [5].

Інгаляційні β<sub>2</sub>-агоністи тривалої дії (сальметерол, формотерол, кленбутерол) забезпечують бронходилативний ефект протягом 12 годин. Їхня фармакотерапевтична дія пов'язана зі здатністю розслаблювати гладку мускулатуру бронхів, посилювати мукоциліарний транспорт, інгібувати вивільнення медіаторів ранньої фази алергічної відповіді [1, 5].

Антилейкотрієнові препарати – антагоністи LTD<sub>4</sub> – рецепторів (монтелукаст, зафірлукаст) призначають як альтернативу ІГКС при легкій персистуючій астмі та як посилюючу терапію при недостатній ефективності інгаляційних кортикостероїдів.

Препарати метилксантинового ряду (теофеллін, теобромін, вентакс). Дана група препаратів інгібує фосфодіестеразу цАМФ; пригнічують транспорт іонів Ca<sup>2+</sup>; гальмують дегрануляцію опасистих клітин; блокують аденозинові та пуринові рецептори бронхів; знижують тиск у малому колі кровообігу, покращують функції дихальних м'язів. Теофілін виявляє супресорну дію, виявляючи ефект кепінгу (маскування рецепторів) за рахунок інгібіції фосфодіестерази цАМФ. Імуномодулююча дія теофіліну пояснюється пригніченням виділення цитокінів з Th1-клітинами ІЛ-2, α-інтерферону, TNF, Th2-клітинами, ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-6. Для досягнення цього ефекту підтримуюча доза препарату повинна бути вдвічі меншою, ніж для усунення бронхоспазму [3, 5].

Не можна не враховувати наступне, що під дією глюкокортикостероїдів відбувається суттєве пригнічення синтезу IgG, яке компенсується пропорційною стимуляцією синтезу IgE, тобто відбувається видозміна механізмів алергії негайного типу.

У зв'язку з цим протокольно рекомендовано використання рекомбінантних людських моноклональних антитіл проти IgE – омалізумаб. Анти IgE антитіла зменшують циркуляцію IgE антитіл у сироватці, знижують експресію рецептора для IgE

(FcεR1) на поверхні тучних клітин, базофілів, моноцитів і дендритних клітин. Омалізумаб показаний при персистоючої атопічної БА середньотяжкого та тяжкого перебігу, симптоми якої недостатньо контролюються застосуванням глюкокортикостероїдів у пацієнтів 12 років і старше. Також препарати: Anti-IL-5 – дупілумаб – старше 6 років з тяжкою еозинофільною астмою; Anti-TSLP – тезепелумаб у дітей віком від 12 років з тяжкою еозинофільною астмою. Однак, питання щодо впливу сучасної протокольної терапії на продукцію цитокінів на сьогодні вивчені недостатньо.

**Мета дослідження** – визначити вплив препаратів комплексного протоколу рекомендованого GINA (2021) та МОЗ України № 2856 на продукцію прозапальних цитокінів Т-лімфоцитами у дітей, хворих на БА.

#### **Матеріали та методи**

Нами проведено дослідження у 106 дітей, хворих на БА у віці від 5 до 14 років у періоді ремісії та 25 здорових дітей у віці від 7 до 14 років. Діагноз БА встановлювали згідно з критеріями рекомендованими GINA (2021) та наказом МОЗ України № 2856. З легким персистоючим перебігом БА було 35 (33,0%) дітей, з середньотяжким персистоючим 39 (36,8%) та тяжким персистоючим перебігом 32 (30,2%) дитини. Усі групи дітей були репрезентативними, рандомізовані за віком, статтю та ступенем тяжкості перебігу захворювання.

Усім дітям проводилась базисна терапія згідно з наказом МОЗ України № 25856 в пульмонологічному відділенні ДУ «Дитяча дорожня клінічна лікарня» (м. Харків), яка призначалась в дозах згідно ступенів тяжкості перебігу БА та з урахуванням віку хворих дітей. Імунологічні дослідження проводились до та після проведення базисної терапії в проблемних лабораторіях кафедри мікробіології та імунології Харківського національного фармацевтичного університету.

Кров для дослідження збирали натще із ліктьової вени у кількості 5 мл у стерильну пробірку типа «Епендорф». Згода на проведення дослідження була отримана у батьків. Під час дослідження дотримувалися положень Гельсінської Декларації Всесвітньої

Медичної Асоціації, етичного кодексу лікаря України, інформування батьків про характер дослідження.

Під час проведення дослідження дотримувалися принципів біоетики та вимог законодавства щодо проведення біометричних досліджень: Конституція України (1996), Основ законодавства України про охорону здоров'я (1992).

Для дослідження цитокінового профілю (IL-1β, IL-6, IL-4, IL-10, IL-13, IL-18) використовували метод тІФА з використанням наборів реагентів DRG Instruments GmbH (США), користуючись інструкцією виробників.

Рівень аутоантитіл до цитокінів (IL-1β, IL-6, IL-4, IL-10, IL-13, IL-18, ФНО-α) визначали нефелометричною реакцією Уаньє в модифікації Н.Н. Клемпарської з кількісним визначенням антитіл у крові [4]. Оцінка вірогідності різниць середніх величин в групах (р) проводилась за допомогою критерію Стьюдента (t). Відмінність вважалась статистично значущими при  $p < 0,05$ . Оцінку відхилення значення показника від нормативу t-критерію Стьюдента ( $t = 1,96$ ), який є адекватним методом аналізу, тому що вибірка вибірок за показниками, які визначаються, на їх нормативність, показало відсутність вибірок із ненормальним розподілом показників (показник Ex - ексцеса), що дозволяє з високим ступенем вірогідності оцінити ефективність проведеної терапії.

#### **Результати та їх обговорення**

Відомо, що клітинний механізм імунітету в адекватній відповіді на етіологічний або патогенетичний визначальний фактор захворювання і характеризується активацією Th1 та супроводжується продукцією ФНО-α, IL-1β та Th2-продукцією - IL-4, IL-6, IL-10, IL-13, IL-18. У хворих дітей на бронхіальну астму спостерігається переважання Th2 розвитку імунних реакцій над Th1 реакціями.

Як видно з даних таблиці 1 має місце достовірні відмінності рівня цитокінів, яких у сироватці дітей з тяжким перебігом БА в порівнянні з рівнем цитокінів у групі здорових дітей і легким перебігом БА. Звертає увагу відсутність достовірних відмінностей рівня прозапальних цитокінів IL-1β, IL-6, IL-13,

IL-18, ФНО- $\alpha$  у сироватці дітей із середньотяжким та тяжким перебігом БА, тоді як низькі рівні даних цитокінів у сироватці крові дітей з легким персистоючим перебігом бронхіальної астми до і після проведеної базисної терапії свідчить про невизначальну роль даних цитокінів у патогенезі легкого персистоючого перебігу БА у дітей. Це підтверджує те, що легкий перебіг БА реалізується через медіатори ранньої фази алергічної відповіді.

Розвиваючи докази щодо обґрунтування імунопатологічної ролі цитокінів Т-лімфоцитів у патогенезі БА у дітей, ми враховували, що будь-який стресовий агент за умови антигенності, повинен потрапляти під імунологічний контроль організму.

Використавши нефелометричну реакцію Уаньє у модифікації Н. Н. Клемпарський за визначенням рівня аутоантитіл у сироватці крові до цитокінів Т-лімфоцитів у дітей хворих на БА, показало, що незалежно від ступеня тяжкості перебігу БА, підвищення рівня прозапальних цитокінів закономірно потрапляє під імунологічний контроль організму спрямований на пригнічення їх підвищеної продукції.

При кількісному визначенні аутоантитіл до IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-10, IL-13, IL-18 и ФНО- $\alpha$  у сироватці дітей, хворих на бронхіальну астму до проведення базисної терапії показало достовірне ( $p < 0,05$ ) підвищення рівня аутоантитіл від легкого до тяжкого перебігу БА, що вказує на

безпосередню участь даних прозапальних цитокінів у патогенезі захворювання та їх контроль з боку імунної системи організму (таблиця 2).

У групі дітей з легким персистоючим перебігом БА до проведення протокольної терапії рівень аутоантитіл до прозапальних цитокінів до IL-1 $\beta$ , IL-6 знаходився на негативних значеннях, а до IL-4, IL-13, IL-18, ФНО- $\alpha$  на слабкопозитивних значеннях. Після проведення базисної терапії у дітей з легким персистоючим перебігом БА, рівні аутоантитіл до прозапальних цитокінів (IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-13, IL-18, ФНО- $\alpha$ ) були на негативних значеннях, що вказує на контроль препаратів протокольної терапії прозапальних цитокінів та виключення їх імунопатологічного впливу на структури бронхолегеневої системи, що призводить до ремісії захворювання у дітей з легким персистоючим перебігом БА.

У групі дітей з середньотяжким персистоючим перебігом бронхіальної астми до проведення протокольної терапії рівні антитіл до прозапальних цитокінів IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-4, IL-13, IL-18, ФНО- $\alpha$  були достовірно ( $p < 0,05$ ) підвищеними порівняно з групою здорових дітей та легким персистоючим перебігом бронхіальної астми і знаходилися на позитивних значеннях ( $Q_{\phi}$ ) (таблиця 2). Позитивні значення рівнів аутоантитіл до даних прозапальних цитокінів Т-лімфоцитів вказує на їх участь у патогенезі середньотяжкого персистоючого перебігу бронхіальної астми у дітей.

Таблиця 1. Показники рівня цитокінів в сироватці крові дітей хворих на БА, в періоді ремісії до та після проведення протокольної терапії ( $M \pm m$ ), пг/мл

Table 1. Indicators of the level of cytokines in the blood serum of children with BA, in the period of remission before and after the protocol therapy ( $M \pm m$ ), pg/ml

Показники, пг/мл	Показники здорових дітей n=20	Показники до та після проведеної терапії	Ступінь тяжкості перебігу БА		
			Легка	Середньотяжка	Тяжка
			n = 35	n = 39	n = 32
IL-1 $\beta$	34,2 $\pm$ 3,4	до	59,3 $\pm$ 8,6 E <sub>x</sub> =0,21	158,4 $\pm$ 11,2* <sup>^</sup> E <sub>x</sub> =0,25	176,3 $\pm$ 11,8* <sup>^</sup> E <sub>x</sub> =0,27
		після	42,6 $\pm$ 3,4 E <sub>x</sub> =0,19	86,7 $\pm$ 4,6* <sup>^</sup> E <sub>x</sub> =0,24	108,8 $\pm$ 6,9* <sup>^</sup> E <sub>x</sub> =0,27
IL-4	26,4 $\pm$ 2,8	до	76,2 $\pm$ 9,7* E <sub>x</sub> =0,23	177,6 $\pm$ 12,5* <sup>^</sup> E <sub>x</sub> =0,26	184,5 $\pm$ 12,8* <sup>^</sup> E <sub>x</sub> =0,18
		після	38,7 $\pm$ 4,3 E <sub>x</sub> =0,26	98,6 $\pm$ 5,4* <sup>^</sup> E <sub>x</sub> =0,17	119,8 $\pm$ 6,9* <sup>^</sup> E <sub>x</sub> =0,24

Продовження таблиці 1

Показники, пг/мл	Показники здорових дітей n=20	Показники до та після проведеної терапії	Ступінь тяжкості перебігу БА		
			Легка	Середньотяжка	Тяжка
			n = 35	n = 39	n = 32
ІЛ-6	22,6±2,1	до	72,5±3,9* E <sub>x</sub> =0,27	166,4±5,3* <sup>^</sup> E <sub>x</sub> =0,31	182,3±6,2* <sup>^</sup> E <sub>x</sub> =0,21
		після	41,3±4,8 E <sub>x</sub> =0,24	87,6±6,7* <sup>^</sup> E <sub>x</sub> =0,32	113,7±7,2* <sup>^</sup> E <sub>x</sub> =0,26
ІЛ-10	2,1±0,12	до	1,9±0,3 E <sub>x</sub> =0,17	1,8±0,2 E <sub>x</sub> =0,22	1,6±0,4 E <sub>x</sub> =0,23
		після	2,0±0,1 E <sub>x</sub> =0,21	1,9±0,4 E <sub>x</sub> =0,16	1,7±0,3 E <sub>x</sub> =0,18
ІЛ-13	40,2±2,3	до	78,4±4,2 E <sub>x</sub> =0,28	185,6±8,2* <sup>^</sup> E <sub>x</sub> =0,34	197,7±7,6* <sup>^</sup> E <sub>x</sub> =0,33
		після	54,2±3,6 E <sub>x</sub> =0,20	89,6±5,8* E <sub>x</sub> =0,23	121,3±5,2* <sup>^</sup> E <sub>x</sub> =0,28
ІЛ-18	263,6±11,6	до	274,2±10,6 E <sub>x</sub> =0,23	384,5±11,4 E <sub>x</sub> =0,26	483,3±12,5 E <sub>x</sub> =0,33
		після	213,8±9,7 E <sub>x</sub> =0,19	254,3±8,6 E <sub>x</sub> =0,31	362,8±11,3 E <sub>x</sub> =0,29
ФНО-α	23,6±3,7	до	62,6±3,8* E <sub>x</sub> =0,22	179,8±9,4* <sup>^</sup> E <sub>x</sub> =0,24	194,3±10,2* <sup>^</sup> E <sub>x</sub> =0,28
		після	39,4±2,3 E <sub>x</sub> =0,18	126,7±5,4* <sup>^</sup> E <sub>x</sub> =0,23	132,3±8,7* <sup>^</sup> E <sub>x</sub> =0,26
ІЛ-1β / ІЛ-10	16,3±3,8	до	31,2±3,5 E <sub>x</sub> =0,21	88,0±6,3* <sup>^</sup> E <sub>x</sub> =0,31	110,2±7,4* <sup>^</sup> E <sub>x</sub> =0,19
		після	21,3±2,8 E <sub>x</sub> =0,21	45,6±4,2* <sup>^</sup> E <sub>x</sub> =0,34	60,4±5,3* <sup>^</sup> E <sub>x</sub> =0,16
ІЛ-6 / ІЛ-10	10,7±2,6	до	38,2±3,6* E <sub>x</sub> =0,15	92,4±5,4* <sup>^</sup> <sup>∨</sup> E <sub>x</sub> =0,26	113,9±6,7* <sup>^</sup> E <sub>x</sub> =0,32
		після	20,6±1,5 E <sub>x</sub> =0,18	46,1±3,8* <sup>^</sup> E <sub>x</sub> =0,24	66,9±4,8* <sup>^</sup> E <sub>x</sub> =0,25

Примітки:

- \* – достовірні відмінності від групи здорових дітей (p<0,05);
- ^ – достовірні відмінності від групи дітей з легким перебігом БА (p<0,05);
- α – достовірні відмінності від групи дітей з середньотяжким і тяжким перебігом БА (p<0,05);
- ∨ – достовірні відмінності між показниками до та після проведення терапії (p<0,05);
- E<sub>x</sub> – показник нормальності розподілу вибірки (E<sub>x</sub>=0).

Таблиця 2. Рівень антитіл до цитокінів у дітей, хворих на БА в періоді ремісії до та після проведеної протокольної терапії ( $X \pm Sx$ ), ум.од.

Table 2. The level of antibodies to cytokines in children with BA in the remission period before and after the protocol therapy ( $X \pm Sx$ ), um.od.

Показники	Здорові діти (контрольна група n=20)	Показники аутоантитіл до та після проведеної терапії	Кількість ауто антитіл в сироватці крові		
			Легка	Середньотяжка	Тяжка
			n = 35	n = 39	n = 32
ІЛ-1β	0,029±0,004	до	0,122±0,028* E <sub>x</sub> =0,18	0,278±0,022* <sup>^</sup> E <sub>x</sub> =0,19	0,386±0,02* <sup>^</sup> E <sub>x</sub> =0,21
		після	0,098±0,023* E <sub>x</sub> =0,16	0,124±0,014* <sup>^</sup> E <sub>x</sub> =0,28	0,245±0,035* <sup>^</sup> <sup>∨</sup> E <sub>x</sub> =0,27

Продовження таблиці 2

Показники	Здорові діти (контрольна група n=20)	Показники аутоантитіл до та після проведеної терапії	Кількість аутоантитіл в сироватці крові		
			Легка	Середньотяжка	Тяжка
			n = 35	n = 39	n = 32
IL-4	0,033±0,006	до	0,147±0,026* E <sub>x</sub> =0,18	0,269±0,043* <sup>^</sup> E <sub>x</sub> =0,19	0,387±0,049* <sup>^</sup> E <sub>x</sub> =0,22
		після	0,066±0,015* <sup>∨</sup> E <sub>x</sub> =0,32	0,138±0,026* <sup>^∨</sup> E <sub>x</sub> =0,24	0,153±0,037* <sup>^∨</sup> E <sub>x</sub> =0,25
IL-6	0,048±0,007	до	0,113±0,029* E <sub>x</sub> =0,17	0,219±0,036* <sup>^</sup> E <sub>x</sub> =0,20	0,378±0,042* <sup>^</sup> E <sub>x</sub> =0,18
		після	0,087±0,018* E <sub>x</sub> =0,17	0,153±0,029* E <sub>x</sub> =0,19	0,257±0,053* <sup>^</sup> E <sub>x</sub> =0,18
IL-10	0,026±0,005	до	0,121±0,025* E <sub>x</sub> =0,24	0,208±0,035* <sup>^</sup> E <sub>x</sub> =0,25	0,165±0,048* <sup>^</sup> E <sub>x</sub> =0,31
		після	0,097±0,026* E <sub>x</sub> =0,22	0,83±0,044* <sup>^</sup> E <sub>x</sub> =0,21	0,128±0,056* <sup>^</sup> E <sub>x</sub> =0,24
IL-13	0,053±0,009	до	0,153±0,043* E <sub>x</sub> =0,31	0,234±0,026* <sup>^</sup> E <sub>x</sub> =0,22	0,365±0,039* <sup>^</sup> E <sub>x</sub> =0,19
		після	0,106±0,034* E <sub>x</sub> =0,18	0,138±0,022* <sup>^</sup> E <sub>x</sub> =0,21	0,244±0,043* <sup>^</sup> E <sub>x</sub> =0,34
IL-18	0,056±0,003	до	0,149±0,025* E <sub>x</sub> =0,31	0,288±0,018* <sup>^</sup> E <sub>x</sub> =0,29	0,413±0,068* <sup>^</sup> E <sub>x</sub> =0,24
		після	0,107±0,03* E <sub>x</sub> =0,20	0,196±0,034* <sup>^</sup> E <sub>x</sub> =0,28	0,214±0,056* <sup>^</sup> E <sub>x</sub> =0,33
ФНО-α	0,042±0,008	до	0,136±0,026* E <sub>x</sub> =0,23	0,345±0,053* <sup>^</sup> E <sub>x</sub> =0,26	0,427±0,065* <sup>^</sup> E <sub>x</sub> =0,21
		після	0,087±0,019* <sup>∨</sup> E <sub>x</sub> =0,22	0,163±0,038* <sup>^∨</sup> E <sub>x</sub> =0,29	0,314±0,057* <sup>^</sup> E <sub>x</sub> =0,34

Примітки:

1. Q<sub>φ</sub> – показник імунних антитіл в умовах одиниць;Q<sub>φ</sub> = 0,004 – 0,1236 – негативна реакція;Q<sub>φ</sub> = 0,1237 – 0,1633 – слабо позитивна реакція;Q<sub>φ</sub> = 0,1634 – 0,6411 – позитивна реакція;Q<sub>φ</sub> = 0,6412 – 1,4248 – різко позитивна реакція.

2. \* – достовірні відмінності від групи здорових дітей (p&lt;0,05);

3. ^ – достовірні відмінності від групи дітей з легким перебігом БА (p&lt;0,05);

4. α – достовірні відмінності від групи дітей з середньотяжким перебігом БА (p&lt;0,05);

5. ∨ – достовірні відмінності між показниками до та після проведення терапії (p&lt;0,05);

E<sub>x</sub> – показник нормальності розподілу вибірки (E<sub>x</sub>=0).

Після проведення протокольної терапії в групі дітей з середньотяжким персистуючим перебігом бронхіальної астми, рівні аутоантитіл до прозапальних цитокінів Т-лімфоцитів IL-1β, IL-6, IL-4, IL-13, IL-18, ФНО-α знизилися до слабо позитивних значень. Слід зазначити, що рівень аутоантитіл до IL-18 залишався на позитивних значеннях і був достовірно підвищений (p<0,05) від групи здорових дітей до та після проведеної протокольної терапії та слабо позитивні значення рівня аутоантитіл до прозапальних цитокінів IL-1β, IL-6, IL-13 та ФНО-α свідчить

про переключення патологічного процесу в бронхолегеневій системі на пізню фазу алергічного процесу з приєднанням аутоімунного компонента. Збереження на позитивному рівні аутоантитіл до IL-10 вказує на напруженість інгібуючих регуляторних механізмів імунної системи у даного контингенту дітей.

У групі дітей з важким персистуючим перебігом бронхіальної астми до проведення протокольної терапії рівні аутоантитіл до прозапальних цитокінів IL-1β, IL-6, IL-4, IL-13, IL-18, ФНО-α були на позитивних

значеннях, ( $p < 0,05$ ) відрізняються від групи здорових дітей та легким персистуючим перебігом бронхіальної астми. Слід зазначити, що немає достовірних відмінностей ( $p < 0,05$ ) між значеннями рівня аутоантитіл до прозапальних цитокінів Т-лімфоцитів у групах дітей із середньотяжким та тяжким персистуючим перебігом бронхіальної астми (таблиця 2).

Після проведення протокольної терапії рівні аутоантитіл до прозапальних цитокінів Т-лімфоцитів IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-4, IL-13, IL-18, ФНО- $\alpha$  залишалися на позитивних значеннях, а слабо позитивний рівень аутоантитіл до IL-10 вказує на виснаження регуляторного інгібуючого контролю імунної системи патогенетичного потенціалу прозапальних цитокінів Т-лімфоцитів у цього контингенту дітей.

Таким чином у патогенезі БА у дітей беруть участь два клони антитіл: один проявляє протективну дію і спрямован на нівелювання патогенного потенціалу прозапальних цитокінів, а інший впливає на структури бронхолегеневої системи, посилюючи тяжкість перебігу бронхіальної астми у дітей.

Препарати протокольної терапії повною мірою нездатні впливати на численні

патогенетичні ланки пізньої фази алергічного процесу та аутоімунний компонент, що диктує необхідність нових підходів до розробки терапії при даній патології у дітей.

#### Висновки

1. В патогенезі БА у дітей приймають участь прозапальні цитокіни Т-лімфоцитів, рівень яких залежить від тяжкості перебігу захворювання.

2. Препарати протокольної терапії нівелюють розвиток захворювання при легкому перситууючому перебігу, блокуючи ранню фазу алергічної реакції.

3. Фармакологічний потенціал препаратів протокольної терапії знижує рівень прозапальних цитокінів у дітей зі середньотяжким персистуючим перебігом до слабо позитивних значень, що призведе до розвитку нестійкої ремісії захворювання.

Протокольна терапія в групі дітей із тяжким персистуючим перебігом БА практично не впливає на потенціал прозапальних цитокінів та прогресування перебігу захворювання, що диктує розробку нових фармакологічних підходів у даного контингенту дітей.

#### Список літератури

1. Попов ММ, Солошенко ЕМ, Чернуський ВГ. Алергічні хвороби: Керівництво для практичних лікарів. Х.: ХНУ імені В. Н. Каразіна; 2011. 291 с.
2. Лядова Т, Волобуєва О, Чурнуський В, Попов М., Летяго Г, Павлікова К. Визначення активності Т-лімфоцитів активованих бронхолегеневими антигенами та їх імунодіагностичне значення у дітей, хворих на бронхіальну астму. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2023;11:21-28. DOI: <https://doi.org/10.26565/2617-409X-2023-11-03>
3. David Male R, Stoker Peeples Jr, Viktoria Male. Immunology. Niuth edition. Elsevier; 2020. 432 p. Available from: <https://www.us.elsevierhealth.com/immunology-9780702078446.html>
4. Чернушенко ЕФ, Когосова ЛС. Иммунологические исследования в клинике. К.: Здоров'я; 1978. 159 с.
5. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2023. Available from: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)

Отримано: 17.08.2023 року  
Прийнято до друку: 09.10.2023 року

**Tetiana Liadova**<sup>A, C, D</sup>, **Olga Volobueva**<sup>A, C, D</sup>, **Viacheslav Chernusky**<sup>A, C, D</sup>,  
**Mykola Popov**<sup>A, C, D</sup>, **Hanna Letiaho**<sup>B, E</sup>, **Ksenia Pavlikova**<sup>B, E</sup>  
chernusky@karazin.ua

### INFLUENCE OF DRUGS OF PROTOCOL THERAPY ON THE PRODUCTION OF PRO-INFLAMMATORY CYTOKINES OF T-LYMPHOCYTES OF CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA

A – research concept and design; B – collection of data; C – data analysis and interpretation; D – writing the article; E – critical revision of the article; F – final approval of the article



**ABSTRACT.** At the current stage of solving the problem in the pathogenesis of atopic BA in moderate-severe and severe course of the disease, the leading role is played by pro-inflammatory cytokines of T-lymphocytes and factors of the late phase of allergic inflammation.

**Goal.** To determine the effect of the drugs of the therapy protocol recommended by GINA (2021) and the Ministry of Health of Ukraine No. 2856 on the production of pro-inflammatory cytokines in children with AD.

**Materials and methods.** The study was conducted in 106 patients with BA and 20 healthy children aged 5 to 14 years in the period of disease remission before and after therapy. The impact of the protocol therapy scheme on the production of pro-inflammatory cytokines and their antibody control in children with different degrees of severity of the course of the disease was evaluated.

**The results.** In asthma in children with a mild persistent course, protocol therapy reduces the release of mediators of the early phase of the allergic disease and the partial production of pro-inflammatory cytokines, which leads to clinical remission of the disease. With a moderately severe persistent course of AD, the influence of protocol therapy drugs reduce the level of production of pro-inflammatory cytokines to weakly positive values, which indicates incomplete control of therapy and unstable clinical remission. In severe persistent AD, protocol therapy partially reduces the production of pro-inflammatory cytokines, but does not affect the late phase of allergic inflammation and the autoimmune component of the pathogenesis of the disease.

**Conclusions.** The recommended GINA protocol therapy (2021) eliminates the early phase and does not affect the late phase of allergic inflammation and the autoimmune component. This requires the development of additional therapy for moderate and severe asthma in children.

**Key words:** bronchial asthma, children, proinflammatory cytokines, autoantibodies to cytokines, protocol therapy

**For citation:** Liadova T, Volobueva O, Chernusky V, Popov M, Letiaho H, Pavlikova K. INFLUENCE OF DRUGS OF PROTOCOL THERAPY ON THE PRODUCTION OF PRO-INFLAMMATORY CYTOKINES OF T-LYMPHOCYTES OF CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA. Actual problems of modern medicine. 2023;12:29-38. DOI: <https://doi.org/10.26565/2617-409X-2023-12-04> (in Ukrainian)

#### Information about author

**Tetiana Liadova**, MD, PhD, full professor, dean of the school of medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University, Svobody Square, 6, Kharkiv, Ukraine, 61022, e-mail: [t.lyadova@karazin.ua](mailto:t.lyadova@karazin.ua), ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-5892-2599>

**Olga Volobueva**, MD, PhD, associate professor, head of department of infectious diseases and clinical immunology, School of Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University, School of Medicine, Svobody Square, 6, Kharkiv, Ukraine, 61022, e-mail: [o.volobueva@karazin.ua](mailto:o.volobueva@karazin.ua), ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-5569-1748>

**Viacheslav Chernusky**, MD, PhD, full professor, department of infectious diseases and clinical immunology, School of Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University, Svobody Square, 6, Kharkiv, Ukraine, 61022, e-mail: [chernusky@karazin.ua](mailto:chernusky@karazin.ua), ORCID ID <https://orcid.org/0000-0001-5657-9486>

**Mykola Popov**, MD, PhD, full professor, department of infectious diseases and clinical immunology, School of Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University, Svobody Square, 6, Kharkiv, Ukraine, 61022, e-mail: [mykola.m.popov@karazin.ua](mailto:mykola.m.popov@karazin.ua), ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-5759-9654>

**Hanna Letiaho**, MD, PhD, associate professor, department of pediatrics, School of Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University, Svobody Square, 6, Kharkiv, Ukraine, 61022, e-mail: [letyago@karazin.ua](mailto:letyago@karazin.ua), ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-6327-1321>

**Ksenia Pavlikova**, MD, PhD, associate professor, department of infectious diseases and clinical immunology, School of Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University, Svobody Square, 6, Kharkiv, Ukraine, 61022, e-mail: [k.pavlikova@karazin.ua](mailto:k.pavlikova@karazin.ua), ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-1228-4915>

#### References

1. Popov MM, Soloshenko EM, Chernuskyi VH. Alerhichni khvoroby: Kerivnytstvo dlia praktychnykh likariv. Kh.: KhNU imeni V.N. Karazina; 2011. 291 c. [in Ukrainian].
2. Liadova T, Volobueva O, Chernuskyi V, Popov M., Letiaho H., Pavlikova K. Vyznachennia aktyvnosti T-limfotsytiv aktyvovanykh bronkholehenevymy antyhenamy ta yikh imunodiahnostychnykh znachennia u ditei, khvorykh na bronkhialnu astmu. Aktualni problemy suchasnoi medytsyny. 2023;11:21-28. DOI: <https://doi.org/10.26565/2617-409X-2023-11-03> [in Ukrainian]
3. David Male, R. Stoker Peebles Jr., Viktoria Male. Immunology. Niuth edition. Elsevier. 2020.432 p.
4. Chernushenko EF, Kohosova LS. Ymmunolohycheskye yssledovanyia v klynyke. K.: Zdorovia; 1978. 159 c. [in Ukrainian]
5. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2023. URL: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org).

Received: 17.08.2023

Accepted: 09.10.2023

**Conflicts of interest:** author has no conflict of interest to declare.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.