

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1579>

Роль взвешенных микрочастиц атмосферного воздуха в формировании эозинофильного воспаления при T2-эндотипе бронхиальной астмы

О.В. Скороходкина¹, М.Р. Хакимова¹, Г.А. Тимербулатова^{1, 2}, О.А. Барейчева³, Л.Е. Салеева³, Р.Г. Шарипова³, А.В. Абляева¹, Л.М. Фатхутдинова¹

¹ Казанский государственный медицинский университет, Казань, Российская Федерация

² Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Татарстан (Татарстан), Казань, Российская Федерация

³ Республиканская клиническая больница, Казань, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Общеизвестно, аллергены являются индукторами эозинофильного воспаления при T2-эндотипе бронхиальной астмы, однако роль неспецифических факторов (микрочастицы атмосферного воздуха, РМ) изучена недостаточно.

Цель — на основе исследования отдельных биомаркеров охарактеризовать эозинофильное воспаление при T2-эндотипе бронхиальной астмы в условиях влияния микрочастиц атмосферного воздуха.

Материалы и методы. Обследовано 150 пациентов с бронхиальной астмой, из них включён в исследование 61 пациент в возрасте 18–65 лет с T2-эндотипом бронхиальной астмы: 34 — с аллергической (1-я группа), 27 — с неаллергической (2-я группа). Группа сравнения — 30 человек без бронхиальной астмы и других аллергических заболеваний — подобрана методом копия-пара. Наряду с общеклиническим и специфическим аллергологическим обследованием проведено определение концентрации IL-33, IL-25, IL-4, IL-5, IL-13, ДПП4 (мультиплексный анализ) и периостина (ИФА) в сыворотке крови. Проанализирована база данных ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Татарстан (Татарстан)» по мониторингу содержания мелкодисперсных веществ атмосферного воздуха в г. Казани (2014–2020 гг.) с оценкой усреднённых за многолетний период (Avg) и максимальных среднегодовых (MaxAvg) концентраций PM_{2,5} и PM₁₀ в зонах проживания. Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета R (версия 4.0.5). Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ в рамках проекта 19-05-50094.

Результаты. Выявлен высокий уровень абсолютного количества эозинофилов периферической крови и IL-5 у пациентов с бронхиальной астмой. Только у пациентов с аллергической астмой обнаружено повышенное содержание общего IgE ($p=0,0001$), коррелирующее с высоким уровнем IL-4 ($rS=0,38$; $p=0,045$); кроме того, в этой же группе отмечалось высокое содержание IL-25 ($p=0,009$). При этом различий в содержании IL-33 у пациентов с бронхиальной астмой выявить не удалось. Регрессионный анализ показал, что увеличение содержания PM_{2,5}Avg на 1 мкг/м³ ведёт к увеличению концентрации IL-33 и IL-25, повышение уровня PM₁₀Avg — к увеличению концентрации IL-25 только у пациентов с неаллергической бронхиальной астмой. У пациентов с аллергической астмой при повышении уровня PM_{2,5}Avg и PM₁₀Avg статистически значимого увеличения IL-33 и IL-25 не выявлено.

Заключение. Результаты регрессионного анализа указывают на ведущую роль микрочастиц атмосферного воздуха в развитии и поддержании эозинофильного воспаления у пациентов с неаллергическим фенотипом бронхиальной астмы.

Ключевые слова: бронхиальная астма; эозинофильное воспаление; цитокины; биомаркеры; PM_{2,5}; PM₁₀.

Как цитировать

Скороходкина О.В., Хакимова М.Р., Тимербулатова Г.А., Барейчева О.А., Салеева Л.Е., Шарипова Р.Г., Абляева А.В., Фатхутдинова Л.М. Роль взвешенных микрочастиц атмосферного воздуха в формировании эозинофильного воспаления при T2-эндотипе бронхиальной астмы // *Российский аллергологический журнал*. 2022. Т. 19, № 4. С. 447–459. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1579>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1579>

The role of fine suspended particles of atmospheric air in the formation of eosinophilic inflammation in T2-endotype of asthma

Olesya V. Skorokhodkina¹, Milyausha R. Khakimova¹, Gyuzel A. Timerbulatova^{1,2}, Olga A. Bareycheva³, Larisa E. Saleeva³, Rezeda G. Sharipova³, Anastasiya V. Ablyayeva¹, Liliya M. Fatkhutdinova¹

¹ Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

² Hygienic and Epidemiological Center in Republic of Tatarstan (Tatarstan), Kazan, Russian Federation

³ Republican Clinical Hospital of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: Allergens induce eosinophilic inflammation in the T2 endotype of asthma. However, much less is known about the role of non-specific factors (suspended particles in the atmospheric air-PM).

AIMS: To define eosinophilic inflammation on the basis of several biomarkers in the T2 endotype of asthma exposed to PM.

MATERIALS AND METHODS: We studied 150 patients with asthma, and 61 patients with T2 endotype of asthma (ages 18–65 years) were enrolled. Group 1 included 34 patients with allergic asthma, and group 2 included 27 patients with non-allergic asthma. Moreover, 30 healthy matched controls without asthma and other allergic diseases were enrolled in the study. Clinical examination and allergy testing were performed. Additionally, serum levels of IL-33, IL-25, IL-4, IL-5, IL-13, DPP4 (multiplex assay), and periostin (ELISA) were evaluated. The analyses of the average annual concentrations (Avr) and the maximal annual concentrations (MaxAvr) of PM_{2.5} and PM₁₀ in Kazan were conducted using the database of the Center for Hygiene and Epidemiology in the Republic of Tatarstan, being averaged over the period from 2014 to 2020 years in monitoring points at residential areas. Statistical analyses were performed using R version 4.0.5. The study was funded by RFBR (Project no. 19-05-50094).

RESULTS: We detected increased blood eosinophil count and IL-5 levels in patients with asthma. High levels of total IgE ($p=0.0001$) that correlated with IL-4 levels were observed only in patients with allergic asthma ($rS=0.38$; $p=0.045$). Moreover, elevated IL-25 levels were found in patients with allergic asthma ($p=0.009$). No significant differences in IL-13 levels in patient with asthma were found. The regression analysis revealed that the PM_{2.5}Avr increase by 1 mcg/m³ increases IL-33 and IL-25 levels, but the PM₁₀Avr increase raises the IL-25 levels only in patients with non-allergic asthma. No significant increase in IL-25 and IL-33 levels under exposure to PM_{2.5}Avr and PM₁₀Avr was detected in patients with allergic asthma.

CONCLUSIONS: The results of this study indicate the pivotal role of fine suspended particles in the development and maintenance of eosinophilic inflammation in patients with non-allergic asthma.

Keywords: asthma, eosinophilic inflammation, cytokines, biomarkers, particulate matter.

To cite this article

Skorokhodkina OV, Khakimova MR, Timerbulatova GA, Bareycheva OA, Saleeva LE, Sharipova RG, Ablyayeva AV, Fatkhutdinova LM. The role of fine suspended particles of atmospheric air in the formation of eosinophilic inflammation in T2-endotype of asthma. *Russian Journal of Allergy*. 2022;19(4):447–459. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1579>

ОБОСНОВАНИЕ

В настоящее время, несмотря на определённые успехи в диагностике и лечении бронхиальной астмы, у значительного количества пациентов не удаётся достичь контроля заболевания, что требует поиска новых терапевтических подходов, учитывающих различные этиопатогенетические варианты формирования хронического воспаления [1].

Исследования последних 25 лет, направленные на изучение клинических и патогенетических особенностей течения бронхиальной астмы, позволили сформулировать концепцию о фенотипах и эндотипах заболевания. Так, ещё в 1999 г. S.E. Wenzel с соавт. [2], исследуя образцы тканей, полученных при эндобронхиальной биопсии, высказали предположение о существовании двух различных субтипов воспаления в зависимости от присутствия эозинофилов. Это послужило основой для выделения эндотипов бронхиальной астмы — Th2-high (эозинофильный) и Th2-low (неэозинофильный) [3]. В последующем, продолжая исследования в данном направлении, группа учёных под руководством J.L. Simpson [4], изучая клеточный состав индуцированной мокроты пациентов с бронхиальной астмой, наряду с эозинофилами обнаружила и другие клетки, в частности нейтрофилы. Это существенно расширило представление о возможных механизмах развития хронического воспаления при бронхиальной астме и позволило кроме эозинофильного варианта дополнительно выделить нейтрофильный, смешанный и малогранулоцитарный типы воспаления [5]. Дальнейшее изучение патогенетических механизмов заболевания привело к появлению новых данных, указывающих на заинтересованность в формировании и поддержании эозинофильного воспаления при бронхиальной астме врождённых лимфоидных клеток 2-го типа [3]. Таким образом, современное понимание проблемы позволяет выделить два эндотипа бронхиальной астмы: T2-эндотип, при котором формируется эозинофильное воспаление, и не-T2-эндотип, который характеризуется нейтрофильным или малогранулоцитарным вариантом воспаления [6]. Следует отметить, что более 50% пациентов с бронхиальной астмой имеют T2-эндотип заболевания. Исследования, проведённые в отношении патогенетических особенностей эозинофильного воспаления, позволили выделить его биомаркеры: абсолютное число эозинофилов периферической крови; содержание эозинофилов в индуцированной мокроте; уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе; содержание общего IgE, периостина, дипептидилпептидазы-4 (ДПП4), а также некоторых цитокинов (TSLP, thymic stromal lymphopoietin — тимический стромальный лимфопоэтин), IL-25, IL-33, IL-4, IL-5, IL-13) в сыворотке крови [7]. Однако значение отдельно взятых биомаркеров в характеристике эозинофильного воспаления продолжает исследоваться, что связано с неоднозначностью получаемых результатов.

Установлено, что развитие эозинофильного воспаления в слизистой оболочке бронхов у данной категории пациентов

может быть индуцировано различными агентами — специфическими (аллергены) и неспецифическими (вирусы, микробы, поллютанты), которые, попадая на эпителий дыхательных путей, приводят к его повреждению, вследствие чего происходит высвобождение аларминов (TSLP, IL-25, IL-33). При этом аллергены вызывают развитие гуморального иммунного ответа с участием Th2-лимфоцитов, продуцирующих IL-4, IL-13 и IL-5, В-лимфоцитов, дифференцирующихся в плазматические клетки и синтезирующих аллергенспецифические IgE, а также активацию врождённых лимфоидных клеток 2-го типа (type-2 innate lymphoid cells, ILC2). В свою очередь, неспецифические стимулы, в том числе взвешенные микрочастицы атмосферного воздуха (particulate matter, PM), при воздействии на эпителий дыхательных путей приводят к преимущественной активации механизмов врождённого иммунитета с участием ILC2, синтезирующих IL-13 и IL-5 [8, 9].

Взвешенные микрочастицы атмосферного воздуха (PM) представляют собой смесь твёрдых и жидких частиц с различным химическим составом, формой и размером. Размер частиц имеет существенное значение, поскольку в зависимости от данного параметра микрочастицы могут достигать разных отделов респираторного тракта [10]. В соответствии с аэродинамическим размером частиц выделяют следующие фракции: PM10 (аэродинамический диаметр частиц менее 10 мкм), PM2,5 (аэродинамический диаметр частиц менее 2,5 мкм) и PM0,1 (аэродинамический диаметр частиц менее 0,1 мкм). Известно, что PM10 могут проникать в бронхи, а PM2,5 — достигать бронхиол [11, 12]. Кроме того, микрочастицы атмосферного воздуха, такие как переходные металлы и хиноны, источником которых являются продукты сгорания бензиновых и дизельных двигателей, сигаретный дым, вторичные органические аэрозоли, формируемые в атмосфере, при вдыхании и осаждении в дыхательных путях могут индуцировать химические реакции с образованием активных форм кислорода (OH, O₂⁻, NO₂, O₃ и H₂O₂), что приводит к оксидативному стрессу и повреждению эпителия [13].

Исследования, проведённые на клеточных культурах, показали, что вследствие повреждения клеток эпителия взвешенными частицами происходит высвобождение эпителиальных цитокинов, что приводит к стимуляции созревания дендритных клеток и последующей активации Th2-лимфоцитов [14]. Следует отметить, что взвешенные вещества, благодаря электростатическим свойствам и пористой поверхности, легко взаимодействуют и с аэроаллергенами (аллергенами пыльцы растений, клещей домашней пыли, спор плесневых грибов и шерсти животных), изменяя их аллергенные свойства [11]. Установлено также, что взвешенные частицы, связываясь с пылевыми зёрнами, ускоряют высвобождение аллергенов и усиливают их абсорбцию в дыхательных путях [15].

Тем не менее представленные данные основаны на результатах исследований, проведённых преимущественно на клеточных культурах [14]. Количество работ

по изучению влияния РМ на формирование эозинофильного воспаления у пациентов с бронхиальной астмой ограничено. Следовательно, дальнейшие исследования в данном направлении продолжают оставаться актуальными.

Цель исследования — на основе исследования отдельных биомаркеров охарактеризовать эозинофильное воспаление при Т2-эндотипе бронхиальной астмы в условиях влияния микрочастиц атмосферного воздуха.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено наблюдательное одноцентровое одномоментное выборочное исследование типа «случай-контроль».

Критерии соответствия

Обследовано 150 пациентов с бронхиальной астмой, из них в исследование включён 61 пациент с Т2-эндотипом астмы.

Критерии включения: возраст от 18 до 65 лет; установленный клинический диагноз аллергического или неаллергического фенотипа Т2-эндотипа бронхиальной астмы.

Критерии исключения: проведение на момент осмотра аллергенспецифической иммунотерапии или биологической терапии, либо наличие сведений в медицинской документации о проведении указанных вариантов терапии ранее.

Группу сравнения составили 30 человек, которые были подобраны методом копия-пара из числа лиц, соответствующих по полу, возрасту, индексу массы тела, профессии (должности), но при этом не имеющих симптомов бронхиальной астмы и других аллергических заболеваний. Пациенты обеих групп, а также лица из группы сравнения подписали информированное согласие на участие в исследовании, предусматривающее взятие биологического материала (сыворотка крови).

Условия проведения

Исследование проведено на базе Республиканского центра клинической иммунологии ГАУЗ РКБ МЗ РТ (Казань) и ООО «Клинико-диагностический центр «Йасин» (Казань), где осуществлялось обследование пациентов с бронхиальной астмой, направленных на консультативный приём участковыми терапевтами, и лиц из группы сравнения.

Продолжительность исследования

Период проведения исследования: ноябрь 2019 – август 2022 г.; биологический материал (сыворотка крови) собран в период с февраля 2020 г. по май 2021 г.

Описание медицинского вмешательства

Диагноз бронхиальной астмы устанавливался в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями [16]. Программа обследования состояла

из общеклинических и специфических аллергологических методов. Общеклинические методы включали анализ анамнестических данных, результатов объективного осмотра, лабораторных (в том числе общий анализ крови с подсчётом лейкоцитарной формулы и абсолютного количества эозинофилов), а также инструментальных методов исследования (спирометрия с проведением теста с бронхолитиком сальбутамолом, 400 мкг, ингаляционно). В свою очередь, специфические аллергологические методы обследования включали анализ данных аллергологического анамнеза, постановку скарификационных кожных проб со стандартными неинфекционными аллергенами, исследование уровня общего и аллергенспецифических IgE в сыворотке крови. Для определения уровня контроля заболевания нами был использован тест АСТ (Asthma Control Test) [16]. Дополнительно всем пациентам с бронхиальной астмой и лицам из группы сравнения проведено определение содержания IL-33, IL-25, IL-4, IL-5, IL-13, ДПП4 в сыворотке крови методом мультиплексного анализа с использованием тест-систем MILLIPLEX MAP Human TH17 Magnetic Bead Panel – Immunology Multiplex Assay, MILLIPLEX MAP Human Cytokine/Chemokine Magnetic Bead Panel II – Immunology Multiplex Assay, MILLIPLEX MAP Human Cardiovascular Disease Magnetic Bead Panel 6 – Cardiovascular Disease (CVD) Immunology Multiplex Assay (Merck, Германия) и концентрации периостина методом иммуноферментного анализа (HUMAN PERIOSTIN/OSF-2 ELISA KIT).

Кроме того, для характеристики концентраций фракций РМ в зонах проживания была проанализирована база данных ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Татарстан (Татарстан)» по мониторингу содержания мелкодисперсных веществ атмосферного воздуха в Казани (<https://fbuz16.ru>) за период с января 2014 г. (начало мониторинга взвешенных веществ) по декабрь 2020 г. с оценкой усреднённых за многолетний период (7 полных календарных лет) среднегодовых концентраций фракций РМ_{2,5} и РМ₁₀ (РМ_{2,5}Avr и РМ₁₀Avr) и максимальных за тот же период среднегодовых концентраций фракций РМ_{2,5} и РМ₁₀ (РМ_{2,5}MaxAvr и РМ₁₀MaxAvr) взвешенных веществ. Подход, основанный на применении в качестве параметров экспозиции многолетних усреднённых данных, применяется в эпидемиологических исследованиях по изучению влияния взвешенных частиц на здоровье населения [17, 18].

Основной исход исследования

В ходе исследования определены роль отдельных биомаркеров в характеристике эозинофильного воспаления, а также значение микрочастиц атмосферного воздуха в развитии и поддержании эозинофильного воспаления у пациентов с Т2-эндотипом бронхиальной астмы.

Дополнительные исходы исследования отсутствуют.

Анализ в подгруппах

В результате проведённого обследования были сформированы 2 группы: первую группу составили 34 пациента

с установленным диагнозом бронхиальной астмы аллергического фенотипа, во вторую группу (27 человек) были включены пациенты с неаллергическим фенотипом бронхиальной астмы. Проведены сравнительный анализ результатов исследования уровня биомаркеров эозинофильного воспаления; оценка взаимосвязи между указанными параметрами и микрочастицами атмосферного воздуха.

Методы регистрации исходов

Результаты общеклинического и специфического аллергологического обследования фиксировали в индивидуальной карте пациента. Полученные данные о содержании биомаркеров эозинофильного воспаления вносили в журнал лабораторных исследований.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 4 от 28.04.2020).

Статистический анализ

С учётом принятых подходов в одноэтапных исследованиях биомаркеров размер выборки (91 образец сыворотки крови) обеспечивает статистическую мощность не менее 95% [19].

Статистическая обработка данных проведена с использованием программного пакета R (версия 4.0.5, США). Описательный анализ параметров с учётом отклонения

от нормального распределения включал расчёт медианы и квартилей (Me [Q1; Q3]). Сравнительный анализ основан на определении достоверности разницы показателей по непараметрическому Z-критерию Манна–Уитни. Для оценки корреляционной зависимости показателей использовали коэффициент Спирмена. Для оценки взаимосвязи сыровоточных уровней цитокинов и среднегодовых концентраций фракции PM_{2,5} и PM₁₀ использовали многофакторный регрессионный анализ. В регрессионных моделях в качестве кофакторов использовали пол, возраст, индекс массы тела. Критический уровень значимости (*p*) при проверке статистических гипотез в исследовании принимался равным 0,05. Результаты представлены в виде таблиц и графиков.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

Проведено обследование 61 пациента в возрасте от 18 до 65 (средний возраст 41,18) лет с T2-эндотипом бронхиальной астмы, из них мужчин — 21, женщин — 40. Группа 1 включала пациентов (*n*=34; средний возраст 31,9 года) с аллергическим фенотипом, группа 2 (*n*=27; средний возраст 49,0 лет) — с неаллергическим фенотипом заболевания. Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Следует отметить, что на момент осмотра 15 (44,12%) пациентов с аллергическим и 8 (29,63%) пациентов с неаллергическим фенотипом бронхиальной астмы не получали базисную противовоспалительную терапию, что связано с низкой приверженностью определённого числа

Таблица 1. Характеристика пациентов с аллергическим и неаллергическим фенотипом бронхиальной астмы

Table 1. Characteristics of patients with allergic and non-allergic phenotype of asthma

Показатель		Аллергическая БА; <i>n</i> =34	Неаллергическая БА; <i>n</i> =27
Средний возраст, лет		31,9	49,0
Пол	Муж.	15	6
	Жен.	19	21
	Лёгкая	5 (14,7)	2 (7,4)
Степень тяжести БА, <i>n</i> (%)	Средняя	21 (61,8)	12 (44,4)
	Тяжёлая	8 (23,5)	13 (48,2)
Структура сопутствующих заболеваний, <i>n</i> (%)	Аллергический ринит	32 (94,1)	0
	ХПРС	0	11 (40,7)
Число пациентов, получавших базисную терапию глюкокортикостероидами, <i>n</i> (%)	иГКС в качестве монотерапии или в сочетании с ДДБА	18 (52,94)	14 (51,85)
	иГКС и сГКС в сочетании с ДДБА и/или ДДАХ	1 (2,94)	5 (18,52)
Число пациентов, не получавших базисную терапию, <i>n</i> (%)		15 (44,12)	8 (29,63)

Примечание. БА — бронхиальная астма; ХПРС — хронический полипозный риносинусит; иГКС/сГКС — ингаляционные/системные глюкокортикостероиды; ДДБА — длительно действующие β₂-агонисты; ДДАХ — длительно действующие антихолинергические средства.

Note: БА — bronchial asthma; ХПРС — chronic rhinosinusitis with nasal polyps; иГКС/сГКС — inhaled/systemic corticosteroids; ДДБА — long-acting β₂-agonists; ДДАХ — long-acting muscarinic receptor antagonists.

пациентов к лечению (самостоятельно не использовали назначенную противовоспалительную терапию и применяли только β_2 -адреномиметики короткого действия). К сожалению, на сегодняшний день это является существенной проблемой в терапии пациентов с бронхиальной астмой во многих регионах мира, включая Россию [20]. У 6 (9,84%) пациентов, включённых в исследование, диагноз бронхиальной астмы был установлен впервые, и биологический материал, соответственно, был собран до начала терапии ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС).

Группу сравнения составили 30 человек, которые были подобраны методом копия-пара из числа лиц, соответствующих по полу, возрасту, индексу массы тела, профессии (должности), но при этом без симптомов бронхиальной астмы и других аллергических заболеваний.

Основные результаты исследования

Полученные результаты показали наличие высокого уровня абсолютного количества эозинофилов периферической крови у пациентов с аллергическим и неаллергическим фенотипом бронхиальной астмы: в 1-й группе Ме [Q1; Q3] — 291,75 кл/мкл [140,60; 516,50], во 2-й — 286,00 кл/мкл [170,00; 451,00], в то время как в группе сравнения этот показатель не превышал 56,50 кл/мкл

[48,50; 111,00] ($p=0,000001$), что подтверждает наличие эозинофильного воспаления (табл. 2). При этом содержание IL-5 в сыворотке крови статистически значимо не отличалось у пациентов с аллергическим и неаллергическим фенотипом астмы — 6,33 пг/мл [2,32; 8,77] и 4,17 пг/мл [1,82; 14,64] соответственно, и, как ожидалось, в обоих случаях было статистически значимо выше, чем в группе сравнения, — 2,32 пг/мл [2,32; 2,32] ($p=0,006$ и $p=0,017$ соответственно). В то же время, несмотря на статистически значимо высокие уровни абсолютного количества эозинофилов и IL-5 у пациентов с бронхиальной астмой в обеих группах, корреляции между указанными показателями установить не удалось. Однако после исключения из групп пациентов, получающих базисную противовоспалительную терапию с использованием ИГКС на момент осмотра, нами была обнаружена прямая корреляционная связь между содержанием IL-5 в сыворотке крови и абсолютным количеством эозинофилов периферической крови ($rS=0,47$; $p=0,033$). В целом аналогичные данные получены и в отношении IL-13, уровень которого у пациентов первой и второй групп составил 92,26 пг/мл [35,33; 305,46] и 205,05 пг/мл [54,01; 322,67] соответственно и был статистически значимо выше, чем в группе сравнения ($p=0,007$ и $p=0,0001$ соответственно); см. табл. 2. В то же время

Таблица 2. Различия в уровне биомаркеров эозинофильного воспаления у пациентов с T2-эндотипом бронхиальной астмы и группы сравнения

Table 2. Differences in biomarkers of eosinophilic inflammation in patients with T2-endotype of asthma and control group

Биомаркеры	Аллергическая БА Ме [Q1; Q3]	Неаллергическая БА Ме [Q1; Q3]	Группа сравнения Ме [Q1; Q3]	<i>p</i>
IgE, МЕ/мл	251,50 [165,20; 496,10]	61,02 [24,01; 84,05]	-	0,0001 ^a
Число эозинофилов, кл/мкл, абс.	291,75 [140,60; 516,50]	286,00 [170,00; 451,00]	56,50 [48,50; 111,00]	0,000001 ^b 0,000001 ^c
IL-25, пг/мл	0,03 [0,03; 0,11]	0,03 [0,025; 0,03]	0,025 [0,025; 0,025]	<0,009 ^a <0,021 ^b
IL-33, пг/мл	9,15 [1,80; 23,82]	3,73 [1,80; 10,55]	1,80 [1,80; 22,23]	-
IL-4, пг/мл	0,42 [0,05; 1,49]	0,05 [0,01; 0,30]	0,10 [0,01; 0,38]	0,005 ^a 0,001 ^b
IL-5, пг/мл	6,33 [2,32; 8,77]	4,17 [1,82; 14,64]	2,32 [2,32; 2,32]	0,006 ^b 0,017 ^c
IL-13, пг/мл	92,26 [35,33; 305,46]	205,05 [54,01; 322,67]	40,28 [27,62; 9,87]	0,007 ^b 0,0001 ^c
Периостин, мг/л	11,94 [4,30; 25,03]	6,85 [2,10; 35,80]	10,00 [3,50; 27,00]	0,012 ^a
ДПП4, пг/мл	1121,50 [893,40; 1212,00]	926,27 [665,11; 1118,00]	1167,00 [957,32; 1311,00]	0,045 ^c

Примечание. Статистическая значимость различий между группами пациентов: ^a с аллергической и неаллергической бронхиальной астмой; ^b аллергической бронхиальной астмой и группой сравнения; ^c неаллергической бронхиальной астмой и группой сравнения. Статистическая значимость рассчитана с использованием теста Манна–Уитни.

Note: Statistical significance was calculated using Mann–Whitney test between following groups: ^a allergic asthma and non-allergic asthma; ^b allergic asthma and control group; ^c non-allergic asthma and control group.

корреляционной зависимости между уровнем IL-13 и абсолютным количеством эозинофилов периферической крови нами не установлено. При исследовании концентрации IL-4 его повышенный уровень был обнаружен только у пациентов с аллергическим фенотипом бронхиальной астмы и коррелировал с высоким уровнем общего IgE ($rS=0,38$; $p=0,045$). При этом у пациентов с неаллергическим фенотипом бронхиальной астмы указанные параметры имели низкие значения и не отличались от группы сравнения.

Уровень другого биомаркера эозинофильного воспаления — периостина — у пациентов с аллергическим и неаллергическим фенотипом бронхиальной астмы не отличался от группы сравнения (10,00 мг/л [3,50; 27,00]). Однако при сравнении указанного параметра между пациентами 1-й и 2-й групп нами выявлены статистически значимые различия: в 1-й группе концентрация периостина соответствовала 11,94 мг/л [4,30; 25,03], в то время как во 2-й была статистически значимо ниже — 6,85 мг/л [2,10; 35,80] ($p=0,012$).

В целом аналогичные данные зафиксированы и в отношении концентрации ДПП4, значения которой у пациентов с аллергической бронхиальной астмой не отличались от группы сравнения — 1121,50 пг/мл [893,40; 1212,00] и 1167,00 пг/мл [957,32; 1311,00] соответственно, а у пациентов

с неаллергическим фенотипом заболевания были даже ниже, чем в группе сравнения, — 926,27 пг/мл [665,11; 1118,00] ($p=0,045$).

Особое внимание мы уделяли исследованию аларминов. Важно отметить, что у пациентов с аллергической бронхиальной астмой концентрация IL-25 составила 0,03 пг/мл [0,03; 0,11], что было статистически значимо выше соответствующих показателей у пациентов с неаллергической астмой ($p=0,009$) и группы сравнения ($p=0,021$). При этом результаты корреляционного анализа продемонстрировали прямую связь между IL-25 и IgE ($rS=0,41$; $p=0,042$), IL-25 и IL-4 ($rS=0,45$; $p=0,043$), IL-25 и IL-13 ($rS=0,81$; $p=0,000001$) у пациентов с аллергическим фенотипом бронхиальной астмы. В то же время нами не выявлено существенных различий в содержании IL-33 в сыворотке крови пациентов с бронхиальной астмой и группы сравнения.

Параллельно нами изучена взаимосвязь уровней микрочастиц атмосферного воздуха (PM_{2,5}; PM₁₀) с отдельными биомаркерами эозинофильного воспаления (рис. 1). Проведённый регрессионный анализ показал, что увеличение содержания PM_{2,5}Avr на 1 мкг/м³ ведёт к увеличению концентрации IL-33 и IL-25 у пациентов с неаллергической бронхиальной астмой на 19,810±8,948 и 0,014±0,005 пг/мл соответственно (табл. 3). Наряду

Таблица 3. Коэффициенты регрессионных моделей

Table 3. Coefficients of regression models

Биомаркеры	Неаллергическая БА (J45.1) и группа сравнения	Аллергическая БА (J45.0) и группа сравнения	Аллергическая БА (J45.0) и неаллергическая БА (J45.1)
	$\beta_{J45.1} \pm SE, \beta_{PM} \pm SE$	$\beta_{J45.0} \pm SE$	$\beta_{J45.1*PM} \pm SE$
IL-33, пг/мл	-	-	$\beta_{BA\ J45.1*PM2,5Avr} = 19,810 \pm 8,948$ $p=0,039^b$
ДПП4, пг/мл	-	-	$\beta_{BA\ J45.1*PM2,5Avr} = 74,210 \pm 32,180$ $p=0,034^c$
IL-25, пг/мл	-	-	$\beta_{BA\ J45.1*PM2,5Avr} = 0,014 \pm 0,00$ $p=0,013^d$ $\beta_{BA\ J45.1*PM10Avr} = 0,006 \pm 0,002$ $p=0,011^d$
IL-13, пг/мл	$\beta_{BA\ J45.1} = 0,052 \pm 0,022$ $p=0,021^a$	-	$\beta_{BA\ J45.1*PM10Avr} = 6,228 \pm 2,878$ $p=0,039^e$
IL-5, пг/мл	$\beta_{BA\ J45.1} = 0,010 \pm 0,004$ $p=0,028^a$	-	-
Эозинофилы	$\beta_{BA\ J45.1} = 0,351 \pm 0,049$ $p=0,001^a$	$\beta_{BA\ J45.0} = 0,404 \pm 0,164$ $p=0,018$	-

Примечание. Приведены только статистически значимые регрессионные коэффициенты ($p < 0,05$). Построенные модели многофакторной линейной регрессии включают следующие переменные: фенотип БА (J45.0 — аллергическая, J45.1 — неаллергическая); экспозиционную переменную (PM_{2,5}Avr; PM₁₀Avr) и переменную взаимодействия БА и PM. Кофакторы в моделях многофакторной регрессии: ^a — возраст, индекс массы тела, пол; ^b — возраст, пол, индекс массы тела, IgE общий; ^c — пол, IgE общий, тяжесть БА; ^d — возраст, пол, индекс массы тела, тяжесть БА; ^e — пол, тяжесть БА. БА — бронхиальная астма; PM (particulate matter) — микрочастицы атмосферного воздуха; SE (standard error) — стандартная ошибка.

Note: The table represents only significant coefficients of regression ($p < 0.05$). These linear multivariate regression models include the following variables: asthma phenotype (J45.0 — allergic asthma, J45.1 — non-allergic asthma); variable of exposure (PM_{2.5}Avr; PM₁₀Avr); variable of interaction between asthma and PM. Confounders in the multivariate regression models: ^a — age, body mass index, gender; ^b — age, gender, body mass index, total IgE; ^c — gender, total IgE, severity of asthma; ^d — age, gender, body mass index, severity of asthma; ^e — gender, severity of asthma. BA — bronchial asthma; PM — particulate matter; SE — standard error.

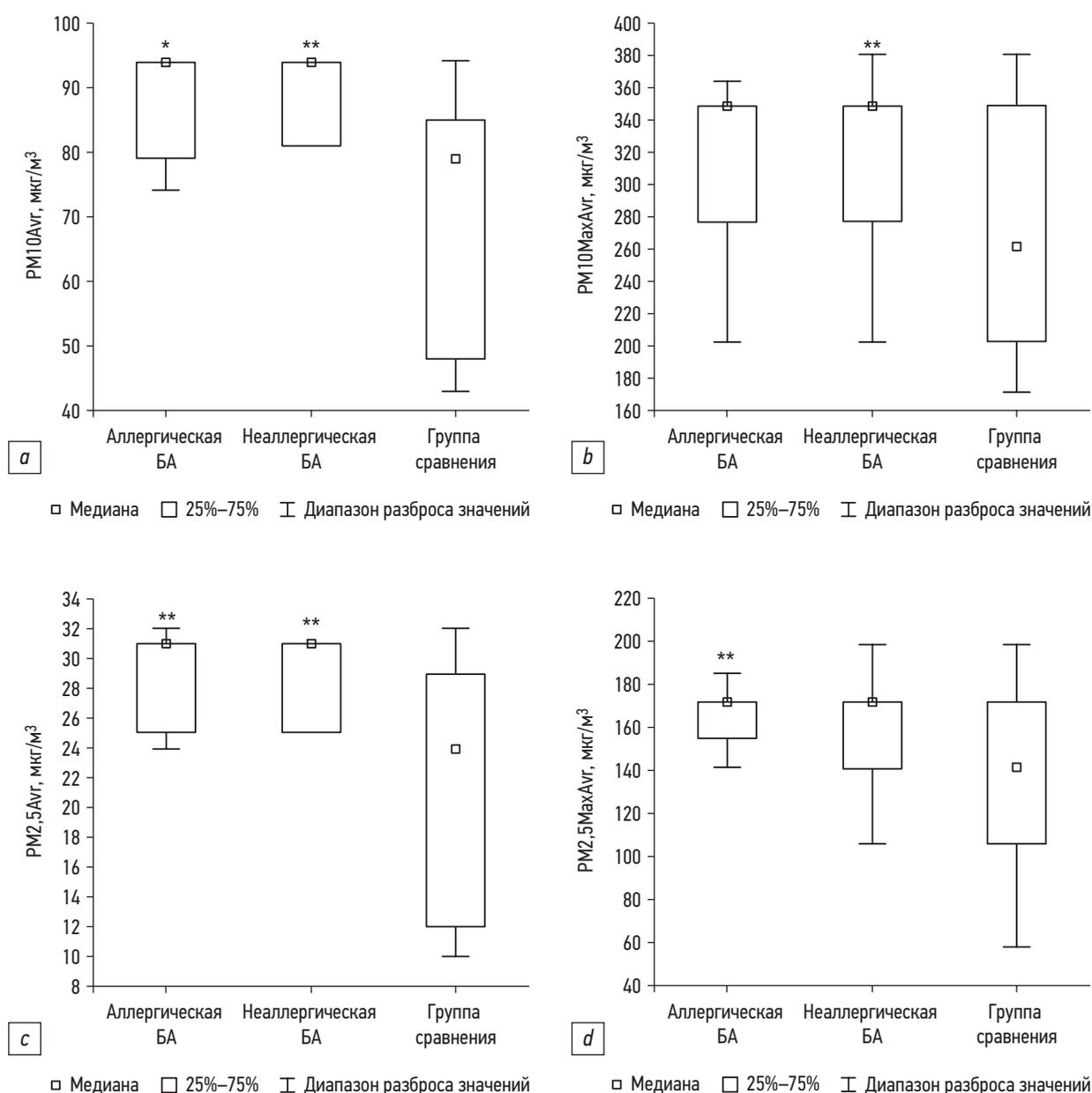


Рис. 1. Загрязнение атмосферного воздуха на территориях проживания пациентов с бронхиальной астмой и лиц из группы сравнения: *a* — $PM_{10}Avg$; *b* — $PM_{10}MaxAvg$; *c* — $PM_{2.5}Avg$; *d* — $PM_{2.5}MaxAvg$.

Примечание. Статистическая значимость рассчитана с использованием теста Манна–Уитни для следующих групп: аллергическая БА и группа сравнения; неаллергическая БА и группа сравнения; * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$. БА — бронхиальная астма.

Fig. 1. Ambient air pollution in the territory of residence asthma patients and controls: *a* — $PM_{10}Avg$; *b* — $PM_{10}MaxAvg$; *c* — $PM_{2.5}Avg$; *d* — $PM_{2.5}MaxAvg$.

Note: Statistical significance was calculated using Mann–Whitney test in the following groups: allergic asthma and control group, non-allergic asthma and control group; * $p < 0.05$; ** $p < 0.001$. БА — bronchial asthma.

с этим нами показано увеличение концентрации IL-25 у пациентов данной группы на $0,006 \pm 0,002$ пг/мл при увеличении уровня $PM_{10}Avg$. В то же время нами не выявлено статистически значимого увеличения IL-33 и IL-25 при повышении уровней $PM_{2.5}Avg$ и $PM_{10}Avg$ у пациентов с аллергическим фенотипом астмы. Кроме того, данные

регрессионного анализа подтверждают, что увеличение $PM_{10}Avg$ на $1 \mu g/m^3$ в атмосферном воздухе приводит у пациентов с неаллергическим фенотипом к увеличению содержания IL-13 на $6,228 \pm 2,878$ пг/мл, а повышение $PM_{2.5}Avg$ на $1 \mu g/m^3$ — и к возрастанию концентрации ДПП4 на $74,210 \pm 32,180$ пг/мл.

Дополнительные результаты исследования

Несмотря на то, что взвешенные микрочастицы атмосферного воздуха играют роль в патогенезе и аллергического, и неаллергического фенотипов бронхиальной астмы, нами получены статистически значимые регрессионные модели только в отношении пациентов с неаллергической астмой.

Нежелательные явления

В ходе исследования нежелательные явления отсутствовали.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Дана характеристика эозинофильного воспаления при T2-эндотипе бронхиальной астмы в условиях влияния микрочастиц атмосферного воздуха. Установлена роль микрочастиц атмосферного воздуха в развитии и поддержании эозинофильного воспаления у пациентов с T2-эндотипом бронхиальной астмы.

Обсуждение основного результата исследования

Полученные в ходе проведённого исследования данные указывают на наличие эозинофильного воспаления у пациентов обеих групп. Об этом свидетельствуют высокие значения абсолютного количества эозинофилов периферической крови, а также повышенная концентрация IL-5 в сыворотке крови у пациентов с аллергическим и неаллергическим фенотипами бронхиальной астмы. При этом обнаружена прямая корреляционная связь между содержанием IL-5 в сыворотке крови и абсолютным количеством эозинофилов периферической крови только у пациентов, не получающих терапии с использованием ингаляционных и/или системных ГКС, что связано с возможным влиянием указанной группы препаратов на выраженность эозинофильного воспаления. Следует отметить, что о подобных фактах сообщают и другие авторы [21, 22]. Кроме того, известно, что на развитие эозинофилии периферической крови оказывает влияние IL-13 путём индукции экспрессии молекул хемокинов, в частности эотаксина-1 [9, 23]. В нашем исследовании выявлено статистически значимо высокое содержание IL-13 у пациентов с бронхиальной астмой обеих групп.

Ожидаемыми оказались и результаты в отношении уровня IL-4 и IgE. Повышенный IL-4 обнаружен только у пациентов с аллергическим фенотипом астмы, и он коррелировал с высоким содержанием общего IgE. При этом у пациентов с неаллергическим фенотипом бронхиальной астмы указанные параметры имели низкие значения и не отличались от группы сравнения. Следует отметить, что полученные нами результаты в целом соответствуют концепции формирования эозинофильного воспаления

при аллергическом фенотипе бронхиальной астмы, так как именно IL-4 способствует дифференцировке Th2-лимфоцитов и переключению синтеза тяжёлых цепей IgM на IgE [9].

Неоднозначными оказались данные по исследованию других биомаркеров эозинофильного воспаления — периостина и ДПП4. Так, значения периостина у пациентов с аллергическим и неаллергическим фенотипами не отличались от группы сравнения, при этом более высокий уровень периостина выявлен у пациентов с аллергической бронхиальной астмой, что, возможно, связано с наличием у значительного числа пациентов этой группы сопутствующей патологии в виде аллергического ринита, а также более низким значением индекса массы тела. О подобных результатах сообщают Н. Kimura и соавт. [24], которые при исследовании концентрации сывороточного периостина у пациентов с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом обнаружили отрицательную корреляционную связь между индексом массы тела и содержанием периостина. Кроме того, ими была выявлена тенденция к увеличению концентрации периостина при наличии аллергического ринита.

В целом аналогичные данные зафиксированы и в отношении уровня ДПП4, значения которого у пациентов с аллергической бронхиальной астмой не отличались от группы сравнения, а у пациентов с неаллергическим фенотипом заболевания были даже ниже, чем в группе сравнения ($p=0,045$). Указанные изменения, вероятно, можно объяснить применением иГКС в качестве базисной терапии у подавляющего большинства пациентов с бронхиальной астмой. В. Solanki с соавт. [25] в своём исследовании также показали статистически значимое снижение концентрации сывороточного периостина у пациентов с бронхиальной астмой через 4 нед от начала терапии иГКС. Кроме того, существуют данные о более низкой значимости периостина и ДПП4 для характеристики эозинофильного воспаления у пациентов с бронхиальной астмой [26, 27].

Особое внимание нами было уделено исследованию аларминов. Известно, что повреждение эпителия дыхательных путей при воздействии аллергенов, поллютантов, табачного дыма приводит к секреции аларминов [8]. Нами получены статистически значимо высокие показатели IL-25 у пациентов с аллергической бронхиальной астмой. Сходные данные продемонстрировали М. Paplińska-Gogusa и соавт. [28] при изучении содержания IL-25 в индуцированной мокроте, которые выявили повышенную концентрацию IL-25 у пациентов с аллергической бронхиальной астмой. Кроме того, как показывают проведённые ранее исследования, IL-25 усиливает продукцию IL-4, IL-5, IL-13 Th2-лимфоцитами и IL-5, IL-13 — ILC2 [29], в то время как ингибирование IL-25 приводит к снижению уровня Th2-цитокинов [30]. В нашей работе только у пациентов с аллергической бронхиальной астмой выявлена связь между IL-25 и общим IgE, IL-25 и IL-4, IL-25 и IL-13,

что в целом укладывается в концепцию патогенеза эозинофильного воспаления при аллергическом фенотипе заболевания.

Следует отметить, что существенных различий в содержании IL-33 в сыворотке крови пациентов с аллергическим и неаллергическим фенотипом астмы нам выявить не удалось. Однако при оценке взаимосвязи количества микрочастиц атмосферного воздуха и содержания аларминов с помощью проведённого многофакторного регрессионного анализа выявлено, что увеличение содержания PM_{2,5}Avg на 1 мкг/м³ ведёт к увеличению концентрации IL-33 и IL-25 у пациентов с неаллергической бронхиальной астмой. Известно, что алармины, высвобождаемые из эпителиальных клеток при воздействии PM, активируют ILC2, которые синтезируют IL-5 и IL-13 [9]. В свою очередь, IL-13 ведёт к синтезу матриксных пептидов, включая ДПП4 [27]. В нашем исследовании увеличение PM₁₀Avg на 1 мкг/м³ приводило к увеличению содержания IL-13 у пациентов с неаллергической астмой, а увеличение содержания PM_{2,5}Avg на 1 мкг/м³ повышало уровень ДПП4 на 74,210±32,180 пг/мл. Кроме того, у пациентов этой же группы при повышении количества PM₁₀Avg обнаружено увеличение и концентрации IL-25. Таким образом, полученные нами данные в целом соотносятся с современными воззрениями на формирование эозинофильного воспаления у пациентов с неаллергическим фенотипом T2-эндотипа бронхиальной астмы. В то же время у пациентов с аллергической бронхиальной астмой статистически значимого увеличения IL-33 и IL-25, связанного с более высокими уровнями усреднённых за многолетний период среднегодовых концентраций PM_{2,5} и PM₁₀ в зонах проживания пациентов, нам показать не удалось, что, вероятно, позволяет предположить второстепенную роль микрочастиц атмосферного воздуха по сравнению с влиянием специфических стимулов (аллергенов) в индукции эозинофильного воспаления у пациентов с аллергическим фенотипом бронхиальной астмы.

Ограничения исследования

В нашем исследовании информация по содержанию микрочастиц атмосферного воздуха (PM_{2,5} и PM₁₀) основана на применении геопространственного подхода (расстояние от места проживания пациентов и лиц из группы сравнения до мониторинговых точек ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Татарстан (Татарстан)»). Для получения более точных данных в последующем возможно уменьшение расстояния между точками измерения показателей. Кроме того, наши результаты можно экстраполировать только на жителей промышленных городов, так как исследование учитывало данные по концентрации взвешенных микрочастиц в пределах крупного города, а все участники исследования являлись его жителями. Определённым ограничением служит также преобладание пациентов с бронхиальной астмой средней и тяжёлой степени.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, данные регрессионного анализа указывают на ведущую роль микрочастиц атмосферного воздуха в развитии и поддержании эозинофильного воспаления, в первую очередь у пациентов с неаллергическим фенотипом T2-эндотипа бронхиальной астмы. Напротив, в группе пациентов с аллергическим фенотипом заболевания полученные результаты свидетельствуют о вторичной роли PM. Ключевая роль в индукции эозинофильного воспаления в этом случае, очевидно, принадлежит аллергенам.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование и публикация статьи осуществлены при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований в рамках научного проекта № 19-05-50094.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: О.В. Скороходкина — формирование концептуальной идеи, формирование группы пациентов с бронхиальной астмой и обследование, проведение аналитической оценки результатов, полученных в ходе исследования, написание текста и редактирование статьи; М.Р. Хакимова — формирование групп пациентов с бронхиальной астмой, обследование пациентов с бронхиальной астмой и лиц группы сравнения, проведение аналитической оценки результатов, полученных в ходе исследования, обзор литературы, написание текста и редактирование статьи; Г.А. Тимербулатова — анализ базы данных социально-гигиенического мониторинга ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Татарстан (Татарстан)» за 2014–2020 гг., организация исследования биомаркеров; О.А. Барейчева, Л.Е. Салеева, Р.Г. Шарипова — подбор пациентов с бронхиальной астмой для обследования; А.В. Абляева — первичная обработка базы данных социально-гигиенического мониторинга ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Татарстан (Татарстан)» за 2014–2020 гг.; Л.М. Фатхутдинова — дизайн и организация исследования, проведение аналитической оценки результатов, полученных в ходе исследования, написание текста и редактирование статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This work was supported by Russian Foundation for Basic Research, project number 19-05-50094.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all

aspects of the work. O.V. Skorokhodkina — shaped the conceptual framework, formed a group of asthma patients and performed clinical examination, analyzed data, wrote the manuscript; M.R. Khakimova — formed a group of asthma patients and performed clinical examination of asthma patients and healthy-matched control group, analyzed data, reviewed the literature, wrote the manuscript; G.A. Timerbulatova — analyzed the database of the

Center for Hygiene and Epidemiology in the Republic of Tatarstan for 2014–2020, organized biomarkers assessment procedure; O.A. Bareycheva, L.E. Saleeva, R.G. Sharipova — selected patients with asthma; A.V. Ablyayeva — initial processing the database of the Center for Hygiene and Epidemiology in the Republic of Tatarstan for 2014–2020; L.M. Fatkhutdinova — designed and organized the study, analyzed the results, wrote the manuscript.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Global Initiative for Asthma [Интернет]. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2022. Режим доступа: www.ginasthma.org. Дата обращения: 15.10.2022.
2. Wenzel S.E., Schwartz L.B., Langmack E.L., 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. Vol. 160, N 3. P. 1001–1008. doi: 10.1164/ajrccm.160.3.9812110
3. Kuruville M.E., Lee F.E., Lee G.B. Understanding asthma phenotypes, endotypes, and mechanisms of disease // *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019. Vol. 56, N 2. P. 219–233. doi: 10.1007/s12016-018-8712-1
4. Simpson J.L., Scott R., Boyle M.J., Gibson P.G. Inflammatory subtypes in asthma: Assessment and identification using induced sputum // *Respirology*. 2006. Vol. 11, N 1. P. 54–61. doi: 10.1111/j.1440-1843.2006.00784.x
5. Авдеев С.Н., Ненашева Н.М., Жуденков К.В., и др. Распространенность, заболеваемость, фенотипы и другие характеристики тяжелой бронхиальной астмы в Российской Федерации // *Пульмонология*. 2018. Т. 28, № 3. С. 341–358. doi: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-341-358
6. Ненашева Н.М. Т2-бронхиальная астма: характеристика эндотипа и биомаркеры // *Пульмонология*. 2019. Т. 29, № 2. С. 216–228. doi: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-216-228
7. Diamant Z., Vijverberg S., Alving K., et al. Toward clinically applicable biomarkers for asthma: An EAACI position paper // *Allergy*. 2019. Vol. 74, N 10. P. 1835–1851. doi: 10.1111/all.14380
8. Hong H., Liao S., Chen F., et al. Role of IL-25, IL-33, and TSLP in triggering united airway diseases toward type 2 inflammation // *Allergy*. 2020. Vol. 75, N 11. P. 2794–2804. doi: 10.1111/all.14526
9. Akdis C.A., Arkwright P.D., Brüggemann M.C., et al. Type 2 immunity in the skin and lungs // *Allergy*. 2020. Vol. 75, N 7. P. 1582–1605. doi: 10.1111/all.14318
10. Arias-Pérez R.D., Tabora N.A., Gómez D.M., et al. Inflammatory effects of particulate matter air pollution // *Environ Sci Pollut Res Int*. 2020. Vol. 27, N 34. P. 42390–42404. doi: 10.1007/s11356-020-10574-w
11. Baldacci S., Maio S., Cerrai S., Sarno G., et al.; HEALS Study. Allergy and asthma: Effects of the exposure to particulate matter and biological allergens // *Respir Med*. 2015. Vol. 109, N 9. P. 1089–1104. doi: 10.1016/j.rmed.2015.05.017
12. Ревич Б.А. Мелкодисперсные взвешенные частицы в атмосферном воздухе и их воздействие на здоровье жителей мегаполисов // *Проблемы экологического мониторинга и моделирование экосистем*. 2018. Т. 29, № 3. С. 53–78. doi: 10.21513/0207-2564-2018-3-53-78
13. Lakey P.S., Berkemeier T., Tong H., et al. Chemical exposure-response relationship between air pollutants and reactive oxygen species in the human respiratory tract // *Sci Rep*. 2016. Vol. 6. P. 32916. doi: 10.1038/srep32916
14. Pfeffer P.E., Mudway I.S., Grigg J. Air pollution and asthma: Mechanisms of harm and considerations for clinical interventions // *Chest*. 2021. Vol. 159, N 4. P. 1346–1355. doi: 10.1016/j.chest.2020.10.053
15. Anenberg S.C., Haines S., Wang E., et al. Synergistic health effects of air pollution, temperature, and pollen exposure: A systematic review of epidemiological evidence // *Environ Health*. 2020. Vol. 19, N 1. P. 130. doi: 10.1186/s12940-020-00681-z
16. Клинические рекомендации. Бронхиальная астма. 2021. Режим доступа: <https://raaci.ru/dat/pdf/BA.pdf>. Дата обращения: 20.10.2022.
17. Ouédraogo A.M., Crighton E.J., Sawada M., et al. Exploration of the spatial patterns and determinants of asthma prevalence and health services use in Ontario using a bayesian approach // *PLoS ONE*. 2018. Vol. 13, N 12. P. e0208205. doi: 10.1371/journal.pone.0208205
18. Fatkhutdinova L.M., Tafeeva E.A., Timerbulatova G.A., Zalyalov R.R. Health risks of air pollution with fine particulate matter // *Kazan Medical Journal*. 2021. Vol. 102, N 6. P. 862–876. doi: 10.17816/KMJ2021-862
19. Wallstrom G., Anderson K.S., LaBaer J. Biomarker discovery for heterogeneous diseases // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013. Vol. 22, N 5. P. 747–755. doi: 10.1158/1055-9965
20. Engelkes M., Janssens H.M., de Jongste J.C., et al. Medication adherence and the risk of severe asthma exacerbations: a systematic review // *Eur Respir J*. 2015. Vol. 45, N 2. P. 396–407. doi: 10.1183/09031936.00075614
21. Schwiebert L.M., Beck L.A., Stellato C., et al. Glucocorticosteroid inhibition of cytokine production: relevance to anti-allergic actions [published correction appears in *J Allergy Clin Immunol*. 1996;98(3):718. Schwiebert L.A. (corrected to Schwiebert L.M.) // *J Allergy Clin Immunol*. 1996. Vol. 97, N 1, Pt. 2. P. 143–152. doi: 10.1016/s0091-6749(96)80214-4
22. Williams D.M. Clinical pharmacology of corticosteroids // *Respir Care*. 2018. Vol. 63, N 6. P. 655–670. doi: 10.4187/respcare.06314
23. Doran E., Cai F., Holweg C.T., et al. Interleukin-13 in asthma and other eosinophilic disorders // *Front Med (Lausanne)*. 2017. N 4. P. 139. doi: 10.3389/fmed.2017.00139
24. Kimura H., Konno S., Makita H., et al. Serum periostin is associated with body mass index and allergic rhinitis in healthy and asthmatic subjects // *Allergol Int*. 2018. Vol. 67, N 3. P. 357–363. doi: 10.1016/j.alit.2017.11.006
25. Solanki B., Prakash A., Rehan H.S., Gupta L.K. Effect of inhaled corticosteroids on serum periostin levels in adult patients with

mild-moderate asthma // *Allergy Asthma Proc.* 2019. Vol. 40, N 1. P. 32–34. doi: 10.2500/aap.2019.40.4179

26. Tan E, Varughese R, Semprini R, et al. Serum periostin levels in adults of Chinese descent: An observational study // *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2018, N 4. P. 87. doi: 10.1186/s13223-018-0312-3

27. Emson C., Pham T.H., Manetz S., Newbold P. Periostin and dipeptidyl peptidase-4: Potential biomarkers of interleukin 13 pathway activation in asthma and allergy // *Immunol Allergy Clin North Am.* 2018. Vol. 38, N 4. P. 611–628. doi: 10.1016/j.jiac.2018.06.004

28. Papińska-Goryca M., Grabczak E.M., Dąbrowska M., et al. Sputum interleukin-25 correlates with asthma severity: A preliminary study // *Postepy Dermatol Alergol.* 2018. Vol. 35, N 5. P. 462–469. doi: 10.5114/ada.2017.71428

29. Xu M., Dong C. IL-25 in allergic inflammation // *Immunol Rev.* 2017. Vol. 278, N 1. P. 185–191. doi: 10.1111/imr.12558

30. Tamachi T., Maezawa Y., Ikeda K., et al. IL-25 enhances allergic airway inflammation by amplifying a Th2 cell-dependent pathway in mice // *J Allergy Clin Immunol.* 2006. Vol. 118, N 3. P. 606–614. doi:10.1016/j.jaci.2006.04.051

REFERENCES

1. Global Initiative for Asthma [Internet]. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2022. Available from: www.ginasthma.org. Accessed: 15.10.2022.

2. Wenzel SE, Schwartz LB, Langmack EL, 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. doi: 10.1164/ajrccm.160.3.9812110

3. Kuruvilla ME, Lee FE, Lee GB. Understanding asthma phenotypes, endotypes, and mechanisms of disease. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019;56(2):219–233. doi: 10.1007/s12016-018-8712-1

4. Simpson JL, Scott R, Boyle MJ, Gibson PG. Inflammatory subtypes in asthma: Assessment and identification using induced sputum. *Respirology.* 2006;11(1):54–61. doi: 10.1111/j.1440-1843.2006.00784.x

5. Avdeev SN, Nenasheva NM, Zhudnikov KV, et al. Prevalence, morbidity, phenotypes and other characteristics of severe bronchial asthma in Russian Federation. *Pulmonologiya.* 2018;28(3):341–358. (In Russ). doi: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-341-358

6. Nenasheva NM. T2-high and T2-low bronchial asthma, endotype characteristics and biomarkers. *Pulmonologiya.* 2019;29(2):216–228. (In Russ). doi: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-216-228

7. Diamant Z, Vijverberg S, Alving K, et al. Toward clinically applicable biomarkers for asthma: An EAACI position paper. *Allergy.* 2019;74(10):1835–1851. doi: 10.1111/all.13806

8. Hong H, Liao S, Chen F, et al. Role of IL-25, IL-33, and TSLP in triggering united airway diseases toward type 2 inflammation. *Allergy.* 2020;75(11):2794–2804. doi: 10.1111/all.14526

9. Akdis CA, Arkwright PD, Brügggen MC, et al. Type 2 immunity in the skin and lungs. *Allergy.* 2020;75(7):1582–1605. doi: 10.1111/all.14318

10. Arias-Pérez RD, Taborda NA, Gómez DM, et al. Inflammatory effects of particulate matter air pollution. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2020;27(34):42390–42404. doi: 10.1007/s11356-020-10574-w

11. Baldacci S, Maio S, Cerrai S, et al. Allergy and asthma: Effects of the exposure to particulate matter and biological allergens. *Respir Med.* 2015;109(9):1089–1104. doi: 10.1016/j.rmed.2015.05.017

12. Revich BA. Fine suspended particulates in ambient air and their health effects in megalopolises. *Problems of ecological monitoring and ecosystem modelling.* 2018;29(3):53–78. (In Russ). doi: 10.21513/0207-2564-2018-3-53-78

13. Lakey PS, Berkemeier T, Tong H, et al. Chemical exposure-response relationship between air pollutants and reactive oxygen species in the human respiratory tract. *Sci Rep.* 2016;6:32916. doi: 10.1038/srep32916

14. Pfeffer PE, Mudway IS, Grigg J. Air pollution and asthma: Mechanisms of harm and considerations for clinical interventions. *Chest.* 2021;159(4):1346–1355. doi: 10.1016/j.chest.2020.10.053

15. Anenberg SC, Haines S, Wang E, et al. Synergistic health effects of air pollution, temperature, and pollen exposure: A systematic review of epidemiological evidence. *Environ Health.* 2020;19(1):130. doi: 10.1186/s12940-020-00681-z

16. Klinicheskie rekomendacii. Bronhial'naya astma. 2021. (In Russ). Available from: <https://raaci.ru/dat/pdf/BA.pdf>. Accessed: 20.10.2022.

17. Ouédraogo AM, Crighton EJ, Sawada M, et al. Exploration of the spatial patterns and determinants of asthma prevalence and health services use in Ontario using a bayesian approach. *PLoS ONE.* 2018;13(12):e0208205. doi: 10.1371/journal.pone.0208205

18. Fatkhutdinova LM, Tafeeva EA, Timerbulatova GA, Zalyalov RR. Health risks of air pollution with fine particulate matter. *Kazan Medical Journal.* 2021;102(6):862–876. doi: 10.17816/KMJ2021-862.

19. Wallstrom G, Anderson KS, La Baer J. Biomarker discovery for heterogeneous diseases. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013;22(5):747–755. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-12-1236

20. Engelkes M, Janssens HM, de Jongste JC, et al. Medication adherence and the risk of severe asthma exacerbations: A systematic review. *Eur Respir J.* 2015;45(2):396–407. doi: 10.1183/09031936.00075614

21. Schwiebert LM, Beck LA, Stellato C, et al. Glucocorticosteroid inhibition of cytokine production: Relevance to antiallergic actions. *J Allergy Clin Immunol.* 1996;98(3):718. Corrected and republished from: *J Allergy Clin Immunol.* 1996;97(1 Pt 2):143–152. doi: 10.1016/s0091-6749(96)80214-4

22. Williams DM. Clinical pharmacology of corticosteroids. *Respir Care.* 2018;63(6):655–670. doi: 10.4187/respcare.06314

23. Doran E, Cai F, Holweg CT, et al. Interleukin-13 in asthma and other eosinophilic disorders. *Front Med (Lausanne).* 2017;4:139. doi: 10.3389/fmed.2017.00139

24. Kimura H, Konno S, Makita H, et al. Serum periostin is associated with body mass index and allergic rhinitis in healthy and asthmatic subjects. *Allergol Int.* 2018;67(3):357–363. doi: 10.1016/j.alit.2017.11.006

25. Solanki B, Prakash A, Rehan HS, Gupta LK. Effect of inhaled corticosteroids on serum periostin levels in adult patients with mild-moderate asthma. *Allergy Asthma Proc.* 2019;40(1):32–34. doi: 10.2500/aap.2019.40.4179

26. Tan E, Varughese R, Semprini R, et al. Serum periostin levels in adults of Chinese descent: An observational study. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2018;14:87. doi: 10.1186/s13223-018-0312-3

27. Emson C, Pham TH, Manetz S, Newbold P. Periostin and dipeptidyl peptidase-4: Potential biomarkers of interleukin 13 pathway activation in asthma and allergy. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2018;38(4):611–628. doi: 10.1016/j.iac.2018.06.004

28. Papińska-Goryca M, Grabczak EM, Dąbrowska M, et al. Sputum interleukin-25 correlates with asthma severity: A preliminary study. *Postepy Dermatol Alergol*. 2018;35(5):462–469. doi: 10.5114/ada.2017.71428

29. Xu M, Dong C. IL-25 in allergic inflammation. *Immunol Rev*. 2017;278(1):185–191. doi: 10.1111/imr.12558

30. Tamachi T, Maezawa Y, Ikeda K, et al. IL-25 enhances allergic airway inflammation by amplifying a Th2 cell-dependent pathway in mice. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(3):606–614. doi: 10.1016/j.jaci.2006.04.051

ОБ АВТОРАХ

*** Хакимова Миляуша Рашитовна;**

адрес: Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, д. 49;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3533-2596>;
eLibrary SPIN: 1875-3934; e-mail: mileushe7@gmail.com

Скорородкина Олеся Валерьевна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5793-5753>;
eLibrary SPIN: 8649-6138; e-mail: olesya-27@rambler.ru

Тимербулатова Гюзель Абдулхалимовна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2479-2474>;
eLibrary SPIN: 2402-8878; e-mail: ragura@mail.ru

Барейчева Ольга Александровна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1419-8746>;
eLibrary SPIN: 8728-8883; e-mail: olga-alex21@mail.ru

Салева Лариса Евгеньевна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3143-0436>;
eLibrary SPIN: 7349-0840; e-mail: saleeva.le@yandex.ru

Шарипова Резеда Габдулловна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8273-5446>;
e-mail: rezeda-kazan@mail.ru

Абляева Анастасия Валерьевна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5597-0694>;
eLibrary SPIN: 3901-8348; e-mail: wail2008@yandex.ru

Фатхутдинова Лилия Минвагизовна, д.м.н., профессор;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9506-563X>;
eLibrary SPIN: 9605-8332; e-mail: liliya.fatkhutdinova@gmail.com

AUTHORS' INFO

*** Milyausha R. Khakimova;**

address: 49, Butlerov street, Kazan, 420012, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3533-2596>;
eLibrary SPIN: 1875-3934; e-mail: mileushe7@gmail.com

Olesya V. Skorokhodkina, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5793-5753>;
eLibrary SPIN: 8649-6138; e-mail: olesya-27@rambler.ru

Gyuzel A. Timerbulatova;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2479-2474>;
eLibrary SPIN: 2402-8878; e-mail: ragura@mail.ru

Olga A. Bareycheva;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1419-8746>;
eLibrary SPIN: 8728-8883; e-mail: olga-alex21@mail.ru

Larisa E. Saleeva;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3143-0436>;
eLibrary SPIN: 7349-0840; e-mail: saleeva.le@yandex.ru

Rezeda G. Sharipova;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8273-5446>;
e-mail: rezeda-kazan@mail.ru

Anastasia V. Ablayeva;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5597-0694>;
eLibrary SPIN: 3901-8348; e-mail: wail2008@yandex.ru

Liliya M. Fatkhutdinova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9506-563X>;
eLibrary SPIN: 9605-8332; e-mail: liliya.fatkhutdinova@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author