

Перспективы применения вакцинации против пневмококковой инфекции с позиций фенотипической дифференцировки бронхиальной астмы

А.М.Костинов , А.Ю.Конищева

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова»: 105064, Россия, Москва, Малый Казенный переулок, 5А

Резюме

Бронхиальная астма (БА) характеризуется широкой вариабельностью механизмов возникновения и прогрессирования заболевания. Данная гетерогенность обусловлена паттернами преобладающих клеток и медиаторов воспаления, которые опосредуют специфические процессы и определяют различия в иммунологических параметрах, наблюдаемых у пациентов с определенными эндотипами в зависимости от доминирующего типа медиаторов (высокого и низкого Т2-воспаления). Как отечественными, так и зарубежными учеными в ходе многолетних наблюдений накоплена существенная база исследовательских работ, по данным которых обосновывается эффективность вакцинации против пневмококковой инфекции (ПИ) в популяции пациентов с диагнозом БА, в результате которой отмечается снижение частоты обострений заболевания и госпитализаций в краткосрочном и среднесрочном периоде. Однако в данных исследованиях оценивалась популяция БА в целом, при этом вопросы о том, существуют ли различия во влиянии пневмококковых вакцин (ПВ) на БА в зависимости от эндотипа заболевания и каковы механизмы подобного дифференцированного эффекта, остаются неизученными. **Целью** данного обзора является представление результатов современных исследований, отражающих данные об изменениях профиля воспалительных медиаторов БА под действием иммунобиологических препаратов на основе антигенов *Streptococcus pneumoniae*, в первую очередь вакцин. **Заключение.** Гетерогенность БА может приводить к отличающимся клиническим исходам при ПИ и, соответственно, клиническим эффектам от иммунизации у пациентов в зависимости от характера воспаления. То есть, однородность клинического эффекта вакцинации против ПИ у всех участников исследований может быть опосредована суммарным действием совокупности молекулярных механизмов, регулирующих специфическую активность Th1-, Th2-, Th17-, NKT- и Treg-клеток. По результатам ряда исследований доказано свойство ПВ модулировать Th1-, Th2-, Th17-, Treg-иммунный ответ у пациентов с БА, что способствует повышению интереса к разработке новых иммунорегуляторных терапевтических агентов на основе антигенов *S. pneumoniae*.

Ключевые слова: бронхиальная астма, пневмококковые вакцины, *Streptococcus pneumoniae*, иммунный ответ, цитокины, Treg-лимфоциты.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Спонсорская поддержка отсутствовала.

© Костинов А.М., Конищева А.Ю., 2024

Для цитирования: Костинов А.М., Конищева А.Ю. Перспективы применения вакцинации против пневмококковой инфекции с позиций фенотипической дифференцировки бронхиальной астмы. *Пульмонология*. 2024; 34 (5): 708–718. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-5-708-718

Prospects of vaccination against pneumococcal infection based on the asthma phenotype

Anton M. Kostinov , Anna Yu. Konishcheva

Federal State Budgetary Scientific Institution "I.I.Mechnikov Vaccine and Serum Research Institute": Malyy Kazenny per. 5A, Moscow, 105064, Russia

Abstract

According to recent studies, bronchial asthma is characterized by a wide variability of the mechanisms of occurrence and progression. This heterogeneity is caused by patterns of predominant cells and inflammatory mediators, which determine differences in immunological parameters observed in patients with certain endotypes depending on the dominant type of mediators (high and low T2 inflammation). In long-term observations, a substantial research base has been accumulated justifying the effectiveness of vaccination against pneumococcal infection in patients with asthma. The vaccination decreases the frequency of exacerbations of the disease and hospitalizations in the short and medium term. However, these studies evaluated the asthma patients as a wholesome population, and it remains unexplored whether the effect of pneumococcal vaccines on asthma differs depending on the endotype of the disease and what are the mechanisms of such a differentiated effect. **The aim** of this work is to present the results of recent quality studies on changes in the profile of inflammatory asthma mediators under the action of immunobiological substances based on *Streptococcus pneumoniae* antigens, primarily from the vaccines. **Conclusion.** The asthma heterogeneity can lead to different clinical outcomes in pneumococcal infection and, respectively, the clinical effects of immunization in patients differentiate according to the nature of inflammation. In other words, the uniformity of the clinical effect of vaccination against pneumococcal infection in all patients in ongoing studies may represent the combined effect of molecular mechanisms regulating the specific activity of Th1-, Th2-, Th17-, NKT-, and Treg-cells. The results of studies proving the ability of pneumococcal vaccines to modulate the Th1-, Th2-, Th17-, Treg immune response in patients with asthma contributed to increased interest in developing new immunoregulatory therapeutic agents based on *S. pneumoniae* antigens.

Key words: asthma, pneumococcal vaccines, *Streptococcus pneumoniae*, immune response, cytokines, regulatory T-lymphocytes.

Conflict of interests. The authors did not declare any conflicts of interests.

Funding. The study was not sponsored.

© Kostinov A.M., Konishcheva A.Yu., 2024

For citation: Kostinov A.M., Konishcheva A.Yu. Prospects of vaccination against pneumococcal infection based on the asthma phenotype. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (5): 708–718 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-5-708-718

Бронхиальная астма (БА) — это гетерогенное заболевание, опосредованное вариабельной обструкцией дыхательных путей (ДП), бронхиальной гиперреактивностью и воспалением, которые возникают в ответ на различные раздражители [1]. За последние 3 десятилетия показатель распространенности БА в западных странах, увеличившись примерно вдвое, стабилизировался, однако в странах, активно переходящих на «западный образ жизни», по-прежнему сохраняется интенсивный рост заболеваемости. По мнению ряда исследователей, данное явление может быть связано с изменением условий проживания (лучшие гигиенические условия, смена рациона питания, уменьшение физической активности, снижение частоты контактов с инфекционными агентами, распространение применения антибактериальных препаратов широкого спектра действия и т. д.) [2, 3]. В частности, показано, что ряд вирусных и бактериальных инфекций способны индуцировать развитие регуляторных Т-клеток и защитного иммунитета, которое, в свою очередь, ограничивает воспаление ДП и способствуют повышению толерантности к респираторным аллергенам. В отсутствие таких инфекций существенно повышается риск возникновения нарушения регуляции иммунного ответа [4].

БА характеризуется нарушениями регуляции иммунного ответа по причине функционального и структурного дисбаланса между субпопуляциями лимфоцитов, включая Th1-, Th2-, Th17-, Treg- и NKT-клеток [5]. Многие компоненты врожденной иммунной системы, такие как тучные клетки, базофилы, нейтрофилы, эозинофилы и врожденные лимфоидные клетки, также играют важную роль в патогенезе заболевания [6]. При этом более актуальны работы, посвященные поиску терапевтических и профилактических агентов, нормализующих баланс иммунного ответа при БА. По данным многолетних наблюдений обнаружено, что при иммунизации пневмококковыми вакцинами (ПВ) снижается частота обострений БА и госпитализаций у пациентов в краткосрочном и среднесрочном периоде [7, 8]. Данное явление связано с прямым профилактическим действием вакцин, т. к. колонизация верхних ДП *Streptococcus pneumoniae* является отягощающим прогностическим фактором течения БА. Кроме того, сам диагноз БА ассоциирован с повышенным риском формирования инвазивной пневмококковой инфекции (ИПИ) [9, 10]. Также существуют исследования, по данным которых показано, что при воздействии раздражителей, например, табачного дыма, профессиональной пыли и аэрополлютантов, может увеличиваться риск пневмонии, вызванной *S. pneumoniae* [11, 12].

Значимое влияние на риск возникновения ИПИ у пациентов с БА также способны оказывать повы-

шенные дозы ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) [13]. Точное представление о механизме возникновения данного явления отсутствует, однако есть предположение, что прием иГКС способствует подавлению функциональности альвеолярных макрофагов, нарушению высвобождения провоспалительных цитокинов и легочного клиренса, что в совокупности приводит к нарушению иммунологической резистентности ДП [14–16].

Широкую распространенность получили исследования, посвященные изучению действия пневмококковых конъюгированных и полисахаридных вакцин и препаратов на основе *S. pneumoniae* или их компонентов в качестве иммунорегуляторного терапевтического агента для снижения числа обострений БА. Большинство таких работ направлены на изучение формирования адаптивного иммунитета против *S. pneumoniae*, при помощи которого может опосредовано улучшиться клиническая картина БА, главным образом за счет модулирования Th1-, Th2-, Th17-, Treg-иммунного ответа. Сложность в интерпретации результатов данных исследований связана с гетерогенностью самой БА и различиями между механизмами, ответственными за иммунопатогенез заболевания, у отдельных пациентов.

Целью данного обзора явилась демонстрация результатов современных исследований, отражающих данные об изменениях профиля воспалительных медиаторов БА под действием иммунобиологических препаратов на основе антигена *S. pneumoniae*, в основном вакцин.

Основные эндотипы и фенотипы бронхиальной астмы и их описание

БА — хроническое воспалительное заболевание респираторного тракта, проявляющееся гиперчувствительностью ДП, гиперсекрецией слизи, прогрессирующей бронхообструкцией, которое обусловлено реакциями иммунного воспаления с участием эозинофилов, базофилов, тучных клеток, нейтрофильных гранулоцитов и лимфоцитов различных клеточных популяций [17].

В прошлом определение БА формулировалось как чрезмерная реакция Th2-клеток и специфических IgE-антител, приводящая к гиперреактивности ДП. В настоящее время БА рассматривается как гетерогенное заболевание, имеющее ряд фенотипов. В соответствии с критериями Глобальной инициативы по бронхиальной астме (*Global Initiative for Asthma* — GINA), наиболее распространены следующие фенотипы БА:

- аллергическая;
- неаллергическая;
- БА с поздним дебютом;

- БА с фиксированной бронхиальной обструкцией;
- БА, ассоциированная с ожирением.

В основном БА подразделяется на 2 больших эндотипа:

- обусловленная воспалением 2-го типа (Т2-БА, или высокое Т2-воспаление), встречающаяся у 50–70 % больных;
- не связанная с воспалением 2-го типа (не-Т2-БА, или низкое Т2-воспаление) [1].

Первоначальные подходы в классификации БА заключались в объединении наблюдаемых комбинаций клинических, физиологических и биологических характеристик в определенные фенотипы, являющиеся своего рода сочетанием наследственных признаков и влияния факторов внешней среды [18]. Для более точного описания состояния больного и подбора терапии, а также с целью внедрения подходов персонализированной медицины, внимание было направлено в сторону определения молекулярных и клеточных механизмов, соответствующих определенным эндотипам и приводящих к проявлению тех или иных фенотипов БА. Доминирующим в данном случае является подход эндотипирования, основанный на идентификации типа воспаления [19].

Поскольку молекулярный механизм заболевания определяется эндотипом, то он может составлять основу нескольких фенотипов. Первоначально считалось, что существует 2 основных фенотипа — атопический и неатопический. Для первого характерен дебют заболевания в детстве или подростковом возрасте, а для второго — в более старшем возрасте [20]. Новые подходы задействуют методы системной биологии, при которых используются алгоритмы, интегрирующие эффекты многочисленных взаимодействующих компонентов в большие когорты для описания и прогнозирования клинических фенотипов, а также молекулярных механизмов, ответственных за БА [19]. Лучше понять молекулярные механизмы, составляющие основу данных эндотипов и фенотипов, и разработать более эффективные и таргетные биологические методы терапии позволяют современные омикс-технологии.

Современный взгляд на патогенез эндотипов бронхиальной астмы

Гетерогенность БА выражается также в разных участвующих в процессах клетках и медиаторах воспаления, что опосредует определенные различия в иммунологических параметрах, наблюдаемых у пациентов с эндотипами высокого и низкого Т2-воспаления [21]. Тип воспаления в ДП у пациента является наиболее важным фактором эндотипирования БА, согласно которому, эозинофильное — относится к эндотипу высокого Т2-воспаления, а «неэозинофильное» — к эндотипу низкого Т2-воспаления.

Высокое Т2-воспаление. Современные модели, при помощи которых описывается возникновение эндотипа с высоким Т2-воспалением, включают в себя в качестве первичного этапа действие аллергенного стимула и в ответ на него — инициацию специ-

ческих процессов в эпителиальных клетках нижних ДП, которые начинают синтезировать сигнальные вещества — алармины, к которым относятся тимусный стромальный лимфопоэтин (TSLP), интерлейкин (IL)-33 и IL-25. Дополнительным фактором, усиливающим действие аллергенного стимула, являются наблюдаемые у пациентов с таким эндотипом нарушения в регуляции синтеза Е-адгерина и клаудина-18. Их дефицит приводит к снижению прочности связи между эпителиальными клетками и целостности эпителиального барьера ДП, что облегчает проникновение антигенов, в т. ч. аллергенов и инфекционных агентов [19].

В свою очередь, эпителиальные цитокины, особенно TSLP, способствуют миграции из костного мозга и активации дендритных клеток, которые через главный комплекс гистосовместимости II класса (МНСII) представляют процессированные участки антигена. Эти процессы в итоге способствуют дифференцировке наивных Т-клеток в Т-хелперы, в т. ч. Th2-клетки, переключая В-клетки на синтез специфических IgE (sIgE). Th2-клетки, мигрировавшие в эпителий и подслизистые ткани ДП, дополнительно секретируют IL-4, IL-5 и IL-13, что в совокупности с sIgE вызывает характерные для эндотипа высокого Т2-воспаления местные реакции, включая эозинофилию, ремоделирование бронхиальной стенки, эпителия и подслизистого слоя [22]. В ходе данных процессов образуются Т- и В-клетки памяти, которые впоследствии опосредуют более быстрое возникновение реакции на повторную стимуляцию аллергеном и хронизацию заболевания [23]. В последнее время значимая роль в формировании Th2-ответа при БА отводится врожденным лимфоидным клеткам 2-го типа (ILC2), которые относятся к врожденному звену иммунитета и ответственны за поддержание тканевого гомеостаза в слизистых оболочках [24]. Данному типу клеток для их активации не требуется прямое взаимодействие с антигеном и его распознавание. В ответ на повреждения в дыхательном эпителии и повышение содержания IL-33, IL-25 и TSLP они способны продуцировать такие же цитокины, что и Th2-клетки, прежде всего IL-5 и IL-13, что также сказывается на возникновении характерных черт высокого Т2-воспаления [24].

Низкое Т2-воспаление. Исходя из клинической практики, принято считать, что эндотип с высоким Т2-воспалением является преобладающим у пациентов с БА, что и объясняет довольно изученный механизм его формирования и функционирования. Однако учитывая широкую гетерогенность БА, наблюдается довольно существенное число пациентов, иммунологический механизм заболевания у которых был впоследствии отнесен к эндотипу с низким Т2-воспалением.

На данный момент нет четкого определения и полного понимания механизма возникновения данного иммунологического паттерна заболевания. Суммируя выводы различных исследований, предполагается, что иммунопатогенез данного эндотипа БА может быть обусловлен целой группой потенциальных ме-

ханизмов, которые довольно часто могут сочетаться с признаками высокого Т2-воспаления, чем отчасти объясняется более тяжелое течение БА у некоторых пациентов [25]. Среди таких механизмов выделяются следующие:

- нейтрофильное воспаление (Th1- и Th17-воспаление);
- системное воспаление, связанное с IL-6, ожирением, метаболической дисфункцией;
- малогранулоцитарное воспаление.

Поэтому в качестве ключевых цитокинов, которые так или иначе участвуют в формировании эндотипа низкого Т2-воспаления, можно указать IL-8, интерферон (IFN)- γ , IL-17, IL-6, фактор некроза опухоли- α TNF- α и IL-1 β [25].

Нейтрофильное воспаление (Th1- и Th17-воспаление). Под воздействием внешних факторов, приводящих к повреждению ДП, происходит увеличение экспрессии и активация Toll-рецепторов (TLR), прежде всего TLR2 и TLR4. Это индуцирует дифференцировку наивных Th-лимфоцитов в Th1- и Th17-клетки, которые продуцируют цитокины IL-8, IL-1 β , IFN- γ и TNF- α . IL-8 совместно с другими хемокинами и молекулами с хемотаксическими свойствами — лейкотриеном B₄, C5a, CXCL1, CXCL5 — представляют собой основные факторы привлечения нейтрофилов в очаг воспаления [21]. Нейтрофилы способствуют возникновению характерного для них воспаления за счет дополнительной продукции провоспалительных цитокинов, привлечения прочих клеток воспаления, повреждения эпителия и эндотелия, ангиогенеза и образования слизи [26].

Как было отмечено выше, клетки Th1 играют важную роль в возникновении нейтрофильного воспаления при БА. Активация клеток Th1, в свою очередь, стимулируется IL-12, что приводит к продукции IFN- γ [27]. При изучении мышиных моделей тяжелой БА именно повышенная экспрессия генов IFN- γ при одновременно низком уровне экспрессии секреторного ингибитора протеиназы лейкоцитов (SLPI) коррелировали с возникновением гиперреактивностью ДП и рефрактерностью к глюкокортикостероидам [28]. Помимо IFN- γ , ключевым цитокином при возникновении эндотипа низкого Т2-воспаления также является IL-17, который представлен целым семейством молекул, однако наиболее значимым и изученным в контексте БА выступает IL-17A. Данный цитокин продуцируется многочисленными клетками как адаптивного (Th17-клетки, NKT-клетки и т. п.), так и врожденного (отдельные субпопуляции ILC) иммунитета. Дифференцировка наивных Т-клеток в Th17 может быть индуцирована TGF- β и IL-6. Большинство клеток паренхимы, включая эпителиальные клетки ДП, экспрессируют рецепторы для Th17-цитокинов, и активация данных рецепторов приводит к выработке провоспалительных факторов — IL-6, TNF- α , IL-1, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF) и IL-8, которые, в свою очередь, стимулируют возникновение нейтрофилии ДП [25]. Однако также следует отметить многогранность действия IL-17A

на течение БА. Помимо возникновения нейтрофилии, IL-17A может способствовать развитию эозинофилии через индукцию синтеза Th2-цитокинов и процесса переключения синтеза иммуноглобулинов в В-клетках на продукцию IgE [29]. Так, IL-17A индуцирует транскрипцию зародышевых транскриптов (GLT), в частности ϵ GLT, а также деградацию I κ B α и транслокацию NF- κ B, что необходимо для инициации процесса переключения [29].

Системное воспаление, связанное с IL-6, ожирением, метаболической дисфункцией. Обнаружено, что у ряда пациентов с БА, страдающих ожирением, наблюдаются повышенные концентрации цитокина IL-6 как в бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ) и мокроте, так и в сыворотке крови [30]. IL-6 является провоспалительным цитокином, который может секретироваться множеством клеток, включая клетки иммунной системы (В- и Th-клетки, клетки врожденного иммунитета), эндотелиальные, эпителиальные клетки и фибробласты. Повышенный уровень данного цитокина связывается с патогенезом многих воспалительных заболеваний, а при наличии у пациента ожирения он может быть следствием развития метаболического синдрома и действия адипоцитов и макрофагов в жировой ткани, которые секретируют различные провоспалительные цитокины [31]. Действительно, повышенные уровни IL-6 у таких пациентов часто коррелировали с повышенными концентрациями нейтрофилов и С-реактивного белка в крови, что указывает на наличие общего системного воспаления [32]. У таких пациентов довольно часто наблюдаются также сниженная функция легких и повышенная частота обострений БА. Однако однозначных оценок и заключений, чем может являться IL-6 — главным фактором возникновения низкого Т2-воспаления или всего лишь одним из маркеров данного эндотипа, на данный момент нет. Отчасти это связано с тем, что повышенные уровни IL-6 могут быть ассоциированы со смешанным эозинофильно-нейтрофильным воспалением при БА, т. е. при формировании Th2-ответа при БА [33]. С другой стороны, обнаружено, что повышенная концентрация цитокина в сыворотке крови может не коррелировать с таковой в ДП, что скорее говорит о первоочередной продукции IL-6 у таких пациентов макрофагами в жировой ткани [34].

Малогранулоцитарное воспаление. В качестве 3-го возможного механизма возникновения эндотипа с низким Т2-воспалением рассматривается т. н. малогранулоцитарное воспаление. Действительно, у некоторых пациентов не наблюдается ни эозинофильного, ни нейтрофильного воспаления, а в качестве потенциальных факторов возникновения БА рассматриваются следующие причины:

- «врожденная» дисфункция гладкой мускулатуры ДП;
- ремоделирование гладкой мускулатуры ДП или других структурных клеток;
- нейрогенные механизмы, относящиеся к парасимпатическим нервам или вкусовым и обонятельным рецепторам на резидентных клетках легких [25, 35].

Клинический эффект от вакцинации против пневмококковой инфекции у пациентов с бронхиальной астмой

В настоящий момент для вакцинации против пневмококковой инфекции (ПИ) в Российской Федерации и во всем мире широко применяются несколько препаратов: 23-валентная полисахаридная (ППВ-23) и 13-валентная конъюгированная (ПКВ-13) пневмококковые вакцины. Разработанные препараты ПКВ-15 и ПКВ-20 были разрешены Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (*Food and Drug Administration* — FDA) к использованию у взрослых только в декабре 2021 г., поэтому широкого распространения пока не получили.

Как отечественными, так и зарубежными исследователями накоплена существенная доказательная база по эффективности применения ПВ у пациентов с БА [36, 37]. Данная вакцинация может преследовать достижение нескольких целей — профилактика инфекционного заболевания, а также снижение распространения резистентных к антибактериальным препаратам штаммов пневмококка. По результатам многочисленных исследований подтвердился повышенный риск инфицирования с более высокой частотой формирования ИПИ у лиц с БА [9, 10, 38]. Так, распространенность ИПИ среди пациентов с БА и без таковой различалась в зависимости от исследования в ≥ 2 раза. При этом в случае БА высокого риска (> 1 госпитализации за последние 12 мес.) распространенность ИПИ была выше более чем в 12 раз по сравнению с пациентами без БА; аналогичный показатель для пациентов с БА низкого риска (отсутствие госпитализации за последние 12 мес.) составил 2,8 [9, 39, 40]. Повышенный риск формирования ИПИ у пациентов с БА объясняется патологическими изменениями в ДП, приводящими к нарушению выведения патогенных бактерий и снижению противомикробной резистентности соответственно. Кроме того, хроническое воспаление ДП у пациентов с БА также приводит к иммуносупрессии, что в свою очередь способствует повышению риска развития бактериальных и вирусных инфекций [9, 41].

Стоит отметить, что несмотря на подтвержденный факт повышенного риска формирования ИПИ у лиц с БА, вклад и механизм данного явления при различных эндотипах заболевания все еще остаются неизученными. Учитывая гетерогенность БА, вполне вероятно, что у пациентов с разными эндотипами могут наблюдаться отличающиеся клинические исходы при развитии ПИ [42]. Так, например, у пациентов с тяжелой БА, сопровождающейся резистентностью к ИГКС, а также при нейтрофильном воспалении наблюдались дефекты в фагоцитарной активности макрофагов, которые связаны с более высоким риском бактериальных инфекций [43, 44].

С другой стороны, инфекции ДП считаются одними из ведущих триггеров обострений БА [1]. Показано, что *S. pneumoniae* является основным патогеном, высеваемом из носоглотки у больных БА: при

исследовании влияния бактериальных инфекций на БА *S. pneumoniae* обнаружен у 29,7 % пациентов детского возраста, *Moraxella catarrhalis* — у 11,7 %, *Haemophilus influenzae* — у 10,8 % больных [45]. При этом *S. pneumoniae* способен оказывать двойное воздействие: с одной стороны, провоцирует развитие локальных воспалительных реакций в бронхиальном дереве, с другой — приводит к системной сенсибилизации. Так, выявлено, что сенсибилизация к антигенам *S. pneumoniae* — довольно частое явление среди пациентов: у 42,3 % детей с БА в сыворотке крови обнаруживались специфические IgE-антитела к антигенам данного патогена [46].

Клинический эффект от вакцинации против ПИ у пациентов с БА на сегодняшний день довольно хорошо изучен. Данный эффект стабильно характеризуется положительным влиянием на клиническую картину БА — вне зависимости от типа вводимого препарата и используемой схемы [7, 8]. Так, согласно результатам ряда наблюдений, в течение 1 года после иммунизации отмечено снижение числа пациентов с обострениями БА (при разных схемах вакцинации — до 84,8 %) и одновременно — увеличение числа пациентов, которым не потребовалась госпитализация (до 68,4 %) по сравнению с аналогичным периодом до вакцинации [47]. Схожие положительные результаты достигались, если у пациента проводилась сочетанная вакцинация против ПИ и гриппа [48]. Кроме того, при изучении влияния ППВ-23 у детей наблюдалось в целом снижение частоты присоединения острого респираторного заболевания в 1,5–2,5 раза [46].

Однако несмотря на имеющиеся данные о риске возникновения ИПИ у больных с БА, а также клинической эффективности ПВ, на текущий момент в согласительном документе GINA до сих пор отсутствуют рекомендации по плановой вакцинации против ПИ пациентов с БА, что аргументируется недостатком качественных масштабных исследований по этой теме [1]. Вместе с тем специалистами Центров по контролю и профилактике заболеваний (*Centers for Disease Control and Prevention* — CDC) в США рекомендуется проведение иммунизации против ПВ пациентам с БА и конкретизируется необходимость применения именно комбинированной схемы — ПКВ-15, а затем, как минимум через 1 год, — ППВ-23 (при использовании ПКВ-20 дополнительное введение полисахаридной вакцины не требуется) [49]. Ранее, до одобрения FDA ПКВ-15 и ПКВ-20 для пациентов с БА в возрасте 19–64 лет, несколько раз происходили изменения в рекомендациях: до 2019 г. применялась схожая комбинированная схема с ПКВ-13 и через 8 нед. — ППВ-23, а после 2019 г. — только однократная доза ППВ-23 [50, 51].

Неспецифическое действие пневмококковых вакцин на параметры иммунного ответа у пациентов с бронхиальной астмой

С точки зрения коррективки нарушений иммунного статуса больных БА, опосредуемого изменениями в регуляции иммунного ответа из-за возникновения

дисбаланса в популяциях эффекторных Т-клеток, включая Th1-, Th2-, Th17- и NKT-клетки, и в их секретируемых молекулах, при использовании терапевтических агентов, направленных на конкретный сигнальный путь или мишень, продемонстрирован достоверный клинический эффект. Однако подчеркивается, что эффективность данных препаратов в первую очередь ограничена пациентами с эозинофильной БА или с эндотипом высокого Т2-воспаления [52]. Кроме того, в ходе многих работ по изучению влияния введения рекомбинантных Th1-цитокинов (например, IL-12), моноклональных антител против IL-5, IL-5R, IL-4R, IL-13 и анти-IgE-антител (одобренные FDA омализумаб, меполизумаб, реслизумаб, бенрализумаб и дупилумаб) на изменение уровня Th2-цитокинов исследуемая эффективность также различалась у пациентов с эозинофильным воспалением [52, 53]. Большие перспективы связаны с одобренным FDA в декабре 2021 г. тезепелумабом (*tezepelumab*) — моноклональным антителом к TSLP. Блокирование данного алармина, расположенного выше других мишеней в цитокиновом каскаде, действительно позволяет использовать препарат у большего числа пациентов с БА, однако предстоит более подробно изучить его влияние на больных с низким Т2-воспалением [53].

Существенная роль в последнее время отводится изучению возможностей коррекции иммунного ответа при БА за счет индукции регуляторных Т-клеток. Данные клетки играют важную роль в поддержании гомеостаза и предотвращении aberrантных иммунных реакций за счет ингибирования ряда провоспалительных сигнальных каскадов, подавляя активность Th2-клеток, макрофагов, дендритных клеток, NKT- и В-клеток [54, 55]. Известно, что у пациентов с БА наблюдается сниженное количество и функциональность Treg; согласно ряду предположений, стимулирование пролиферации или повышение их функциональности может способствовать подавлению механизмов аллергического воспаления. По этой причине, а также потому, что Treg-клетки выполняют главную роль в обеспечении защиты организма от *S. pneumoniae* (по сравнению с другими грамположительными бактериями), темой ряда исследований явилась оценка эффективности ПВ в подавлении симптомов БА [56–59], а также препаратов из живых [54], убитых пневмококков [54, 60–62] или их компонентов [55, 63–66] в качестве иммунорегуляторного терапевтического агента для снижения числа обострений БА.

По данным многолетних наблюдений показано, что при вакцинации против ПИ снижается частота обострений, в особенности тяжелых, а также связанных с ними госпитализаций как у детей, так и у взрослых с БА. Кроме того, установлено, что после введения ППВ-23 детям с хроническими воспалительными заболеваниями легких, в т. ч. БА, в 88 % случаев происходила элиминация *S. pneumoniae* [67]. По данным ряда исследований показано, что комплекс специфических антигенов *S. pneumoniae*, входящих в состав полисахаридных и конъюгированных вакцин против ПИ, оказывает модулирующее влияние на Th1-, Th2-, Th17-, Treg-иммунный ответ [56–59].

Так, при интраназальном введении конъюгированной ПВ отмечено снижение продукции Th2-цитокинов (IL-5 и IL-13) Т-клетками в лимфатическом узле средостения и селезенке, IgE-антител и подавление эозинофильного и нейтрофильного воспаления ДП и их гиперчувствительности на мышинных моделях. Влияния на продукцию IFN- γ клетками в лимфатическом узле средостения не наблюдалось. В то же время при введении конъюгированной вакцины установлено снижение синтеза противовоспалительных цитокинов (IL-10 и TGF- β), которые опосредуют подавление функций Treg-клеток, что обеспечивает индукцию последних. Аналогичных эффектов от введения полисахаридной вакцины не обнаружено [56]. В схожем исследовании по изучению эффектов иммунизации ПКВ-7 на мышинной модели детской БА при вакцинации показано подавление эозинофильного и нейтрофильного воспаления ДП, в то же время отмечено снижение продукции IL-13, IL-17A при увеличении концентрации IFN- γ , IL-10 в БАЛЖ по сравнению с невакцинированной контрольной группой [57], при этом значимых различий в продукции IL-4, IL-5 и TGF- β не обнаружено. Данные эффекты были опосредованы увеличением количества и / или доли Treg- и Th1-клеток и снижением Th2- и Th17-клеток в лимфатическом узле средостения у иммунизированных пациентов [57].

Широкое распространение получили работы по поиску потенциальной терапии БА с помощью клеток *S. pneumoniae* или их компонентов. Так, по данным одного из исследований показано значительное снижение уровня общего IgE в сыворотке и секреции Th2 (IL-4, IL-5 и IL-13) и провоспалительных (TNF- α) цитокинов в БАЛЖ у мышей, интраназально иммунизированных дефектным по эффекторной молекуле лизиса клеток штаммом пневмококка [54]. Схожие результаты продемонстрированы в работе [55], в ходе которой мышам интраназально вводился препарат, состоящий из антигенного компонента *S. pneumoniae* (полисахарид 3-го типа) и пневмоллизина. При этом регистрировалось снижение секреции IL-4, IL-5, IL-13 и IL-17 Т-клетками и повышение концентрации TGF- β по сравнению с контролем, тогда как значимых различий в секреции IL-10 и IFN- γ не наблюдалось. При иммунизации мышей убитым штаммом пневмококка во время или после провокации овальбумином также значительно снижалась продукция IL-5 и IL-13 в лимфатическом узле средостения, однако при интраназальном введении препарата до провокации данные эффекты не наблюдались (в этом случае отмечено значимое повышение содержания IFN- γ , что не наблюдалось в других группах) [60]. Это в очередной раз подчеркивает, что обработанный патоген или компоненты пневмококка способны подавлять ответы эффекторных Th2- и Th17-клеток за счет индукции Treg-клеток [55].

Представленные результаты исследований свидетельствуют о том, что ПВ способны модулировать Th1-, Th2-, Th17-, Treg-иммунный ответ у пациентов с БА. С учетом современных данных о медиаторах воспаления БА предложена гипотетическая схема

влияния вакцинации против *S. pneumoniae* на иммунопатогенез заболевания:

- во-первых, по данным некоторых наблюдений описано гипосенсибилизирующее действие таких вакцин у пациентов с аллергией на антигены *S. pneumoniae*, при этом отмечена корреляция между повышением концентрации блокирующих IgG-антител и снижением уровня специфических IgE-антител к антигенам пневмококка у пациентов с БА [46];
- во-вторых, установлено, что у пациентов с преобладанием Т2-воспаления ПВ способна модулировать смещение иммунного ответа с сторону Th1, что, с одной стороны, приводит к снижению активности Th2-клеток, а с другой — к повышению защиты от внутриклеточных инфекций, в первую очередь вирусных (за счет гиперпродукции IFN- γ). Помимо этого, подавление Th2-клеток возможно за счет активации Treg-клеток, которые играют важную роль при формировании иммунитета к пневмококку;
- в-третьих, из-за элиминации *S. pneumoniae* под действием вакцины в долгосрочной перспективе может происходить уменьшение обусловленного Th17-клетками нейтрофильного воспаления у пациентов с эндотипом низкого Т2-воспаления. В краткосрочном периоде за счет продукции IL-17 также возможна активация защиты против других внеклеточных патогенов [68].

Заключение

Таким образом, БА характеризуется широкой вариабельностью механизмов, ответственных за возникновение и прогрессирование заболевания. Различия в ответах на проводимую терапию и профилактику, что справедливо и в отношении воздействия пневмококковых вакцин, оказывающих положительное влияние на клиническое течение БА, опосредованы совокупностью сочетания данных механизмов с преобладанием эндотипов с высоким и низким Т2-воспалением. Очевидно, что однородность данного клинического эффекта обусловлена многочисленными эффектами, реализуемыми на молекулярном уровне, которые зависят от специфической активности Th1-, Th2-, Th17-, NKT- и Treg-клеток у каждого пациента (или у характерной подгруппы пациентов). Однако до сих пор нет четкого и единого понимания изменений активностей данных клеток, а также медиаторов, продуцируемых ими в ответ на проводимую вакцинацию. Это заключение объясняется неоднородностью проводимых исследований, в ходе которых, с одной стороны, используются разные вакцинные препараты — конъюгированные или полисахаридные, а с другой — разные аналитические параметры, которыми чаще всего являются цитокины. В свою очередь, использование совокупности цитокинов в качестве оцениваемых биомаркеров имеет определенные ограничения, связанные с объектом исследования (мышинная модель или человек), типом пробы (БАЛЖ, мокрота, кровь и т. д.) и плейотропным действием

самых молекул. Это подтверждает необходимость проведения более комплексных и унифицированных исследований влияния ПВ на пациентов с БА разных эндотипов, результаты которых в перспективе позволят персонифицировать иммунизацию против ПИ с точки зрения фенотипической дифференцировки БА, а также повысить ее клиническую эффективность.

Литература

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2022 Report. Available at: <https://ginasthma.org/gina-reports/>
2. Anandan C., Nurmatov U., Van Schayck O.C.P., Sheikh A. Is the prevalence of asthma declining? Systematic review of epidemiological studies. *Allergy*. 2010; 65 (2): 152–167. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2009.02244.x.
3. Platts-Mills T. A. The allergy epidemics: 1870–2010. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 136 (1): 3–13. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.03.048.
4. Sullivan A., Hunt E., MacSharry J., Murphy D.M The microbiome and the pathophysiology of asthma. *Respir. Res.* 2016; 17 (1): 163. DOI: 10.1186/s12931-016-0479-4.
5. Murdoch J.R., Lloyd C.M. Chronic inflammation and asthma. *Mutat. Res.* 2010; 690 (1–2): 24–39. DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2009.09.005.
6. Lambrecht B.N., Hammad H. Asthma: the importance of dysregulated barrier immunity. *Eur. J. Immunol.* 2013; 43 (12): 3125–3137. DOI: 10.1002/eji.201343730.
7. Pesek R., Lockey R. Vaccination of adults with asthma and COPD. *Allergy*. 2011; 66 (1): 25–31. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2010.02462.x.
8. Lee T.A., Weaver F.M., Weiss K.B. Impact of pneumococcal vaccination on pneumonia rates in patients with COPD and asthma. *J. Gen. Intern. Med.* 2007; 22 (1): 62–67. DOI: 10.1007/s11606-007-0118-3.
9. Talbot T.R., Hartert T.V., Mitchel E. et al. Asthma as a risk factor for invasive pneumococcal disease. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352 (20): 2082–2090. DOI: 10.1056/NEJMoa044113.
10. Castro-Rodriguez J.A., Abarca K., Forno E. Asthma and the risk of invasive pneumococcal disease: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2020; 145 (1): e20191200. DOI: 10.1542/peds.2019-1200.
11. Nuorti J.P., Butler J.C., Farley M.M. et al. Cigarette smoking and invasive pneumococcal disease. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342 (10): 681–689. DOI: 10.1056/NEJM200003093421002.
12. Torén K., Blanc P. D., Naidoo R. N. et al. Occupational exposure to dust and to fumes, work as a welder and invasive pneumococcal disease risk. *Occup. Environ. Med.* 2020; 77 (2): 57–63. DOI: 10.1136/oemed-2019-106175.
13. Kew K. M., Seniukovich A. Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; 2014 (3): CD010115. DOI: 10.1002/14651858.CD010115.pub2.
14. Martin M., Shaw D. Effect of inhaled corticosteroids on the microbiology of the respiratory tract. *Respirology*. 2013; 18 (2): 201–202. DOI: 10.1111/resp.12024.
15. Zhang L., Prietsch S.O.M., Mendes A.P. et al. Inhaled corticosteroids increase the risk of oropharyngeal colonization by *Streptococcus pneumoniae* in children with asthma. *Respirology*. 2013; 18 (2): 272–277. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2012.02280.x.
16. Torén K., Blanc P.D., Qvarfordt I. et al. Inhaled corticosteroids use and risk of invasive pneumococcal disease in a population-based study. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2020; 17 (12): 1570–1575. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202004-352OC.
17. Hammad H., Lambrecht B.N. The basic immunology of asthma. *Cell*. 2021; 184 (6): 1469–1485. DOI: 10.1016/j.cell.2021.02.016.
18. Ненашева Н.М. Фенотипы бронхиальной астмы и выбор терапии. *Практическая пульмонология*. 2014; (2): 2–11. Доступно на: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/PP_2_2014_02.pdf
19. Kuruvilla M.E., Lee F.E. H., Lee G.B. Understanding asthma phenotypes, endotypes, and mechanisms of disease. *Clinic. Rev. Allergy Immunol.* 2019; 56 (2): 219–233. DOI: 10.1007/s12016-018-8712-1.
20. 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; 160 (3): 1001–1008. DOI: 10.1164/ajrccm.160.3.9812110.
21. Samitas K., Zervas E., Gaga M. T2-low asthma: current approach to diagnosis and therapy. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2017; 23 (1): 48–55. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000342.
 22. Крапошина А.Ю., Собко Е.А., Демко И.В. и др. Современное представление о тяжелой бронхиальной астме. *Архив внутренней медицины.* 2022; 12 (2): 113–122. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-12-2-113-122.
 23. Bhakta N.R., Woodruff P.G. Human asthma phenotypes: from the clinic, to cytokines, and back again. *Immunol. Rev.* 2011; 242 (1): 220–232. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2011.01032.x.
 24. Kim H.Y., Umetsu D.T., Dekruyff R.H. Innate lymphoid cells in asthma: will they take your breath away? *Eur. J. Immunol.* 2016; 46 (4): 795–806. DOI: 10.1002/eji.201444557.
 25. Fitzpatrick A.M., Chipps B.E., Holguin F., Woodruff P.G. T2-“Low” asthma: overview and management strategies. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2020; 8 (2): 452–463. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.11.006.
 26. Sze E., Bhalla A., Nair P. Mechanisms and therapeutic strategies for non-T2 asthma. *Allergy.* 2020; 75 (2): 311–325. DOI: 10.1111/all.13985.
 27. Newcomb D.C., Peebles R.S.Jr. Th17-mediated inflammation in asthma. *Curr. Opin. Immunol.* 2013; 25 (6): 755–760. DOI: 10.1016/j.coi.2013.08.002.
 28. Raundhal M., Morse C., Khare A. et al. High IFN- γ and low SLPI mark severe asthma in mice and humans. *J. Clin. Invest.* 2015; 125 (8): 3037–3050. DOI: 10.1172/JCI80911.
 29. Wilke C.M., Bishop K., Fox D., Zou W. Deciphering the role of Th17 cells in human disease. *Trends Immunol.* 2011; 32 (12): 603–611. DOI: 10.1016/j.it.2011.08.003.
 30. Neveu W.A., Allard J.L., Raymond D.M. et al. Elevation of IL-6 in the allergic asthmatic airway is independent of inflammation but associates with loss of central airway function. *Respir. Res.* 2010; 11 (1): 28. DOI: 10.1186/1465-9921-11-28.
 31. Rincon M., Irvin C.G. Role of IL-6 in asthma and other inflammatory pulmonary diseases. *Int. J. Biol. Sci.* 2012; 8 (9): 1281–1290. DOI: 10.1155/ijbs.4874.
 32. Peters M.C., McGrath K.W., Hawkins G.A. et al. Plasma interleukin-6 concentrations, metabolic dysfunction, and asthma severity: a cross-sectional analysis of two cohorts. *Lancet Respir. Med.* 2016; 4 (7): 574–584. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30048-0.
 33. Chu D. K., Al-Garawi A., Llop-Guevara A. et al. Therapeutic potential of anti-IL-6 therapies for granulocytic airway inflammation in asthma. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2015; 11 (1): 14. DOI: 10.1186/s13223-015-0081-1.
 34. Weisberg S.P., McCann D., Desai M. et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J. Clin. Invest.* 2003; 112 (12): 1796–1808. DOI: 10.1172/JCI19246.
 35. Simpson J.L., Scott R., Boyle M.J., Gibson P.G. 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.
 36. Ansaloni F., Turello V., Lai P. et al. Effectiveness of a 23-valent polysaccharide vaccine in preventing pneumonia and non-invasive pneumococcal infection in elderly people: a large-scale retrospective cohort study. *J. Int. Med. Res.* 2005; 33 (5): 490–500. DOI: 10.1177/147323000503300503.
 37. Karakaş T., Şahiner Ü.M., Soyer Ö.U. et al. Paediatricians’ perspectives on the use of pneumococcal vaccine in healthy and asthmatic children. *Allergol. Immunopathol. (Madr.).* 2010; 38 (5): 241–245. DOI: 10.1016/j.aller.2009.12.005.
 38. Li L., Cheng Y., Tu X. et al. Association between asthma and invasive pneumococcal disease risk: a systematic review and meta-analysis. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2020; 16 (1): 94. DOI: 10.1186/s13223-020-00492-4.
 39. Kwak B.O., Choung J.T., Park Y.M. The association between asthma and invasive pneumococcal disease: a nationwide study in Korea. *J. Korean Med. Sci.* 2015; 30 (1): 60–65. DOI: 10.3346/jkms.2015.30.1.60.
 40. Klemets P., Lyytikäinen O., Ruutu P. et al. Risk of invasive pneumococcal infections among working age adults with asthma. *Thorax.* 2010; 65 (8): 698–702. DOI: 10.1136/thx.2009.132670.
 41. Jung J., Kita H., Yawn B. et al. Increased risk of serious pneumococcal disease in patients with atopic conditions other than asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 125 (1): 217–221. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.10.045.
 42. Flores-Torres A.S., Samarasinghe A.E. Impact of therapeutics on unified immunity during allergic asthma and respiratory infections. *Front. Allergy.* 2022; 3: 852067. DOI: 10.3389/falgy.2022.852067.
 43. Liang Z., Zhang Q., Thomas C.M. et al. Impaired macrophage phagocytosis of bacteria in severe asthma. *Respir. Res.* 2014; 15 (1): 72. DOI: 10.1186/1465-9921-15-72.
 44. Simpson J.L., Gibson P.G., Yang I.A. et al. Impaired macrophage phagocytosis in non-eosinophilic asthma. *Clin. Exp. Allergy.* 2013; 43 (1): 29–35. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2012.04075.x.
 45. Kama Y., Kato M., Yamada Y. et al. The suppressive role of *Streptococcus pneumoniae* colonization in acute exacerbations of childhood bronchial asthma. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2020; 181 (3): 191–199. DOI: 10.1159/000504541.
 46. Протасов А.Д. Вакцинация против пневмококковой инфекции больных с хронической бронхолегочной патологией (обзор литературы). *Вестник современной клинической медицины.* 2013; 6 (2): 60–65. Доступно на: <http://vskmjjournal.org/ru/vypuski-zhurnal/21-2013-ru/37-tom-6-vypusk-2-2013.html>
 47. Костинов М.П., Протасов А.Д., Жестков А.В., Полищук В.Б. Перспективные данные применения пневмококковой 13-валентной конъюгированной вакцины у взрослых пациентов с хронической бронхолегочной патологией. *Пульмонология.* 2014; (4): 57–63. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-4-57-63.
 48. Андреева Н.П., Протасов А.Д., Костинова Т.А., Леженина С.В. Влияние вакцинации против пневмококковой инфекции и гриппа на клиническое течение бронхиальной астмы. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* 2019; 18 (4): 93–100. DOI: 10.31631/2073-3046-2019-18-4-93-100.
 49. Kobayashi M., Farrar J.L., Gierke R. et al. Use of 15-valent pneumococcal conjugate vaccine and 20-valent pneumococcal conjugate vaccine among US adults: updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices – United States, 2022. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2022; 71 (4): 109–117. DOI: 10.15585/mmwr.mm7104a1.
 50. Kobayashi M., Bennett N.M., Gierke R. et al. Intervals between PCV13 and PPSV23 vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2015; 64 (34): 944–947. DOI: 10.15585/mmwr.mm6434a4.
 51. Matanock A., Lee G., Gierke R. et al. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged ≥ 65 years: updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2019; 68 (46): 1069–1075. DOI: 10.15585/mmwr.mm6846a5.
 52. Menzies-Gow A., Steenkamp J., Singh S. et al. Tezepelumab compared with other biologics for the treatment of severe asthma: a systematic review and indirect treatment comparison. *J. Med. Econ.* 2022; 25 (1): 679–690. DOI: 10.1080/13696998.2022.2074195.
 53. Preston J.A., Essilfie A.T., Horvat J.C. et al. Inhibition of allergic airways disease by immunomodulatory therapy with whole killed *Streptococcus pneumoniae*. *Vaccine.* 2007; 25 (48): 8154–8162. DOI: 10.1016/j.vaccine.2007.09.034.
 54. Kim B.G., Ghosh P., Ahn S., Rhee D.K. Pneumococcal pep27 mutant immunization suppresses allergic asthma in mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2019; 514 (1): 210–216. DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.04.116.
 55. Thorburn A.N., Brown A.C., Nair P.M. et al. Pneumococcal components induce regulatory T cells that attenuate the development of allergic airways disease by deviating and suppressing the immune response to allergen. *J. Immunol.* 2013; 191 (8): 4112–4120. DOI: 10.4049/jimmunol.1201232.
 56. Thorburn A.N., O’Sullivan B.J., Thomas R. et al. Pneumococcal conjugate vaccine-induced regulatory T cells suppress the development of allergic airways disease. *Thorax.* 2010; 65 (12): 1053–1060. DOI: 10.1136/thx.2009.131508.
 57. Zhang L., Gao H., Yang T. et al. Infant 7-valent pneumococcal conjugate vaccine immunization alters young adulthood CD4+ T cell subsets in allergic airway disease mouse model. *Vaccine.* 2014; 32 (18): 2079–2085. DOI: 10.1016/j.vaccine.2014.02.013.
 58. Thorburn A.N., Foster P.S., Gibson P., Hansbro P.M. *Streptococcus pneumoniae* vaccine, prevenar, induces regulatory T cells

- and prevents allergic airways disease. American Thoracic Society. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181: A5599. DOI: 10.1164/ajrcm-conference.2010.181.1_MeetingAbstracts.A5599.
59. Gao Y.D., Xepapadaki P., Cui Y.W. et al. Effect of Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae and influenza vaccinations on infections, immune response and asthma control in preschool children with asthma. *Allergy.* 2023; 78 (6): 1473–1488. DOI: 10.1111/all.15551.
 60. Preston J.A., Essilfie A.T., Horvat J.C. et al. Inhibition of allergic airways disease by immunomodulatory therapy with whole killed Streptococcus pneumoniae. *Vaccine.* 2007; 25 (48): 8154–8162. DOI: 10.1016/j.vaccine.2007.09.034.
 61. Thorburn A.N., Tseng H.Y., Donovan C. et al. TLR₂, TLR₄ and MyD88 mediate allergic airway disease (AAD) and Streptococcus pneumoniae-induced suppression of AAD. *PLoS One.* 2016; 11 (6): e0156402. DOI: 10.1371/journal.pone.0156402.
 62. Preston J.A., Thorburn A.N., Starkey M.R. et al. Streptococcus pneumoniae infection suppresses allergic airways disease by inducing regulatory T-cells. *Eur. Respir. J.* 2011; 37 (1): 53–64. DOI: 10.1183/09031936.00049510.
 63. Thorburn A.N., Foster P.S., Gibson P.G., Hansbro P.M. Components of Streptococcus pneumoniae suppress allergic airways disease and NKT cells by inducing regulatory T cells. *J. Immunol.* 2012; 188 (9): 4611–4620. DOI: 10.4049/jimmunol.1101299.
 64. Liu C., Huang R., Yao R., Yang, A. The immunotherapeutic role of bacterial lysates in a mouse model of asthma. *Lung.* 2017; 195 (5): 563–569. DOI: 10.1007/s00408-017-0003-8.
 65. Lu Y., Li Y., Xu L. et al. Bacterial lysate increases the percentage of natural killer T cells in peripheral blood and alleviates asthma in children. *Pharmacology.* 2015; 95 (3-4): 139–144. DOI: 10.1159/000377683.
 66. Wu G., Zhang X., Chen X. et al. Streptococcus pneumoniae aminopeptidase N regulates dendritic cells that attenuates type-2 airway inflammation in murine allergic asthma. *Br. J. Pharmacol.* 2020; 177 (22): 5063–5077. DOI: 10.1111/bph.15216.
 67. Рыжов А.А., Костинов М.П., Волков И.К., Катосова Л.К. Применение вакцины «Пневмо-23» при хронических obstructивных бронхолегочных заболеваниях у детей. *Медицинская иммунология.* 2002; 4 (2): 254. Доступно на: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23956460>
 68. Протасов А.Д., Жестков А.В., Костинов М.П. и др. Отдаленные результаты клинической эффективности разных схем вакцинации против пневмококковой инфекции и возможный механизм действия вакцинации у больных бронхиальной астмой. *Пульмонология.* 2018; 28 (2): 193–199. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-2-193-199.
 9. Talbot T.R., Hartert T.V., Mitchel E. et al. Asthma as a risk factor for invasive pneumococcal disease. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352 (20): 2082–2090. DOI: 10.1056/NEJMoa044113.
 10. Castro-Rodriguez J.A., Abarca K., Forno E. Asthma and the risk of invasive pneumococcal disease: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2020; 145 (1): e20191200. DOI: 10.1542/peds.2019-1200.
 11. Nuorti J.P., Butler J.C., Farley M.M. et al. Cigarette smoking and invasive pneumococcal disease. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342 (10): 681–689. DOI: 10.1056/NEJM200003093421002.
 12. Torén K., Blanc P. D., Naidoo R. N. et al. Occupational exposure to dust and to fumes, work as a welder and invasive pneumococcal disease risk. *Occup. Environ. Med.* 2020; 77 (2): 57–63. DOI: 10.1136/oemed-2019-106175.
 13. Kew K. M., Seniukovich A. Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; 2014 (3): CD010115. DOI: 10.1002/14651858.CD010115.pub2.
 14. Martin M., Shaw D. Effect of inhaled corticosteroids on the microbiology of the respiratory tract. *Respirology.* 2013; 18 (2): 201–202. DOI: 10.1111/resp.12024.
 15. Zhang L., Prietsch S.O.M., Mendes A.P. et al. Inhaled corticosteroids increase the risk of oropharyngeal colonization by Streptococcus pneumoniae in children with asthma. *Respirology.* 2013; 18 (2): 272–277. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2012.02280.x.
 16. Torén K., Blanc P.D., Qvarfordt I. et al. Inhaled corticosteroids use and risk of invasive pneumococcal disease in a population-based study. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2020; 17 (12): 1570–1575. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202004-352OC.
 17. Hammad H., Lambrecht B.N. The basic immunology of asthma. *Cell.* 2021; 184 (6): 1469–1485. DOI: 10.1016/j.cell.2021.02.016.
 18. Nenasheva N.M. [Phenotypes of bronchial asthma and choice of therapy]. *Prakticheskaya pul'monologiya.* 2014; (2): 2–11. Available at: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/PP_2_2014_02.pdf (in Russian).
 19. Kuruvilla M.E., Lee F.E. H., Lee G.B. Understanding asthma phenotypes, endotypes, and mechanisms of disease. *Clinic. Rev. Allergy Immunol.* 2019; 56 (2): 219–233. DOI: 10.1007/s12016-018-8712-1.
 20. 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; 160 (3): 1001–1008. DOI: 10.1164/ajrcm.160.3.9812110.
 21. Samitas K., Zervas E., Gaga M. T2-low asthma: current approach to diagnosis and therapy. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2017; 23 (1): 48–55. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000342.
 22. Kraposhina A.Yu., Sobko E.A., Demko I.V. et al. [Modern understanding of severe bronchial asthma]. *Arkhiv" vnutrenney meditsiny.* 2022; 12 (2): 113–122. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-12-2-113-122 (in Russian).
 23. Bhakta N.R., Woodruff P.G. Human asthma phenotypes: from the clinic, to cytokines, and back again. *Immunol. Rev.* 2011; 242 (1): 220–232. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2011.01032.x.
 24. Kim H.Y., Umetsu D.T., Dekruyff R.H. Innate lymphoid cells in asthma: will they take your breath away? *Eur. J. Immunol.* 2016; 46 (4): 795–806. DOI: 10.1002/eji.201444557.
 25. Fitzpatrick A.M., Chipps B.E., Holguin F., Woodruff P.G. T2-“Low” asthma: overview and management strategies. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2020; 8 (2): 452–463. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.11.006.
 26. Sze E., Bhalla A., Nair P. Mechanisms and therapeutic strategies for non-T2 asthma. *Allergy.* 2020; 75 (2): 311–325. DOI: 10.1111/all.13985.
 27. Newcomb D.C., Peebles R.S.Jr. Th17-mediated inflammation in asthma. *Curr. Opin. Immunol.* 2013; 25 (6): 755–760. DOI: 10.1016/j.coi.2013.08.002.
 28. Raundhal M., Morse C., Khare A. et al. High IFN- γ and low SLPI mark severe asthma in mice and humans. *J. Clin. Invest.* 2015; 125 (8): 3037–3050. DOI: 10.1172/JCI80911.
 29. Wilke C.M., Bishop K., Fox D., Zou W. Deciphering the role of Th17 cells in human disease. *Trends Immunol.* 2011; 32 (12): 603–611. DOI: 10.1016/j.it.2011.08.003.
 30. Neveu W.A., Allard J.L., Raymond D.M. et al. Elevation of IL-6 in the allergic asthmatic airway is independent of inflammation but associates with loss of central airway function. *Respir. Res.* 2010; 11 (1): 28. DOI: 10.1186/1465-9921-11-28.

Поступила: 12.02.23
Принята к печати: 24.04.24

References

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2022 Report. Available at: <https://ginasthma.org/gina-reports/>
2. Anandan C., Nurmatov U., Van Schayck O.C.P., Sheikh A. Is the prevalence of asthma declining? Systematic review of epidemiological studies. *Allergy.* 2010; 65 (2): 152–167. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2009.02244.x.
3. Platts-Mills T. A. The allergy epidemics: 1870–2010. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 136 (1): 3–13. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.03.048.
4. Sullivan A., Hunt E., MacSharry J., Murphy D.M The microbiome and the pathophysiology of asthma. *Respir. Res.* 2016; 17 (1): 163. DOI: 10.1186/s12931-016-0479-4.
5. Murdoch J.R., Lloyd C.M. Chronic inflammation and asthma. *Mutat. Res.* 2010; 690 (1-2): 24–39. DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2009.09.005.
6. Lambrecht B.N., Hammad H. Asthma: the importance of dysregulated barrier immunity. *Eur. J. Immunol.* 2013; 43 (12): 3125–3137. DOI: 10.1002/eji.201343730.
7. Pesek R., Lockett R. Vaccination of adults with asthma and COPD. *Allergy.* 2011; 66 (1): 25–31. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2010.02462.x.
8. Lee T.A., Weaver F.M., Weiss K.B. Impact of pneumococcal vaccination on pneumonia rates in patients with COPD and asthma. *J. Gen. Intern. Med.* 2007; 22 (1): 62–67. DOI: 10.1007/s11606-007-0118-3.

31. Rincon M., Irvin C.G. Role of IL-6 in asthma and other inflammatory pulmonary diseases. *Int. J. Biol. Sci.* 2012; 8 (9): 1281–1290. DOI: 10.7150/ijbs.4874.
32. Peters M.C., McGrath K.W., Hawkins G.A. et al. Plasma interleukin-6 concentrations, metabolic dysfunction, and asthma severity: a cross-sectional analysis of two cohorts. *Lancet Respir. Med.* 2016; 4 (7): 574–584. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30048-0.
33. Chu D. K., Al-Garawi A., Llop-Guevara A. et al. Therapeutic potential of anti-IL-6 therapies for granulocytic airway inflammation in asthma. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2015; 11 (1): 14. DOI: 10.1186/s13223-015-0081-1.
34. Weisberg S.P., McCann D., Desai M. et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J. Clin. Invest.* 2003; 112 (12): 1796–1808. DOI: 10.1172/JCI19246.
35. Simpson J.L., Scott R., Boyle M.J., Gibson P.G. 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.
36. Ansaldi F., Turello V., Lai P. et al. Effectiveness of a 23-valent polysaccharide vaccine in preventing pneumonia and non-invasive pneumococcal infection in elderly people: a large-scale retrospective cohort study. *J. Int. Med. Res.* 2005; 33 (5): 490–500. DOI: 10.1177/147323000503300503.
37. Karakaş T., Şahiner Ü.M., Soyer Ö.U. et al. Paediatricians' perspectives on the use of pneumococcal vaccine in healthy and asthmatic children. *Allergol. Immunopathol. (Madr.)*. 2010; 38 (5): 241–245. DOI: 10.1016/j.aller.2009.12.005.
38. Li L., Cheng Y., Tu X. et al. Association between asthma and invasive pneumococcal disease risk: a systematic review and meta-analysis. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2020; 16 (1): 94. DOI: 10.1186/s13223-020-00492-4.
39. Kwak B.O., Choung J.T., Park Y.M. The association between asthma and invasive pneumococcal disease: a nationwide study in Korea. *J. Korean Med. Sci.* 2015; 30 (1): 60–65. DOI: 10.3346/jkms.2015.30.1.60.
40. Klemets P., Lyytikäinen O., Ruutu P. et al. Risk of invasive pneumococcal infections among working age adults with asthma. *Thorax.* 2010; 65 (8): 698–702. DOI: 10.1136/thx.2009.132670.
41. Jung J., Kita H., Yawn B. et al. Increased risk of serious pneumococcal disease in patients with atopic conditions other than asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 125 (1): 217–221. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.10.045.
42. Flores-Torres A.S., Samarasinghe A.E. Impact of therapeutics on unified immunity during allergic asthma and respiratory infections. *Front. Allergy.* 2022; 3: 852067. DOI: 10.3389/falgy.2022.852067.
43. Liang Z., Zhang Q., Thomas C.M. et al. Impaired macrophage phagocytosis of bacteria in severe asthma. *Respir. Res.* 2014; 15 (1): 72. DOI: 10.1186/1465-9921-15-72.
44. Simpson J.L., Gibson P.G., Yang I.A. et al. Impaired macrophage phagocytosis in non-eosinophilic asthma. *Clin. Exp. Allergy.* 2013; 43 (1): 29–35. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2012.04075.x.
45. Kama Y., Kato M., Yamada Y. et al. The suppressive role of Streptococcus pneumoniae colonization in acute exacerbations of childhood bronchial asthma. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2020; 181 (3): 191–199. DOI: 10.1159/000504541.
46. Protasov A.D. [Vaccination against pneumococcal infection in patients with chronic hbronpulmonary pathology (review)]. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny.* 2013; 6 (2): 60–65. Available at: <http://vskmjournals.org/ru/vypuski-zhurnal/21-2013-ru/37-tom-6-vypusk-2-2013.html>
47. Kostinov M.P., Protasov A.D., Zhestkov A.V., Polishuk V.B. [Perspectives of vaccination with 13-valent pneumococcal vaccine in adults with chronic respiratory diseases]. *Pul'monologiya.* 2014; (4): 57–63. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-4-57-63 (in Russian).
48. Andreeva N.P., Protasov A.V., Kostinova T.A., Lezhenina S.V. [Effect of vaccination against pneumococcal infection and influenza on the clinical course of bronchial asthma]. *Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika.* 2019; 18 (4): 93–100. DOI: 10.31631/2073-3046-2019-18-4-93-100 (in Russian).
49. Kobayashi M., Farrar J.L., Gierke R. et al. Use of 15-valent pneumococcal conjugate vaccine and 20-valent pneumococcal conjugate vaccine among US adults: updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices – United States, 2022. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2022; 71 (4): 109–117. DOI: 10.15585/mmwr.mm7104a1.
50. Kobayashi M., Bennett N.M., Gierke R. et al. Intervals between PCV13 and PPSV23 vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2015; 64 (34): 944–947. DOI: 10.15585/mmwr.mm6434a4.
51. Matanock A., Lee G., Gierke R. et al. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged ≥ 65 years: updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2019; 68 (46): 1069–1075. DOI: 10.15585/mmwr.mm6846a5.
52. Menzies-Gow A., Steenkamp J., Singh S. et al. Tezepelumab compared with other biologics for the treatment of severe asthma: a systematic review and indirect treatment comparison. *J. Med. Econ.* 2022; 25 (1): 679–690. DOI: 10.1080/13696998.2022.2074195.
53. Preston J.A., Essilfie A.T., Horvat J.C. et al. Inhibition of allergic airways disease by immunomodulatory therapy with whole killed Streptococcus pneumoniae. *Vaccine.* 2007; 25 (48): 8154–8162. DOI: 10.1016/j.vaccine.2007.09.034.
54. Kim B.G., Ghosh P., Ahn S., Rhee D.K. Pneumococcal pep27 mutant immunization suppresses allergic asthma in mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2019; 514 (1): 210–216. DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.04.116.
55. Thorburn A.N., Brown A.C., Nair P.M. et al. Pneumococcal components induce regulatory T cells that attenuate the development of allergic airways disease by deviating and suppressing the immune response to allergen. *J. Immunol.* 2013; 191 (8): 4112–4120. DOI: 10.4049/jimmunol.1201232.
56. Thorburn A.N., O'Sullivan B.J., Thomas R. et al. Pneumococcal conjugate vaccine-induced regulatory T cells suppress the development of allergic airways disease. *Thorax.* 2010; 65 (12): 1053–1060. DOI: 10.1136/thx.2009.131508.
57. Zhang L., Gao H., Yang T. et al. Infant 7-valent pneumococcal conjugate vaccine immunization alters young adulthood CD4+ T cell subsets in allergic airway disease mouse model. *Vaccine.* 2014; 32 (18): 2079–2085. DOI: 10.1016/j.vaccine.2014.02.013.
58. Thorburn A.N., Foster P.S., Gibson P., Hansbro P.M. Streptococcus pneumoniae vaccine, prevnar, induces regulatory T cells and prevents allergic airways disease. American Thoracic Society. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181: A5599. DOI: 10.1164/ajrcm-conference.2010.181.1_MeetingAbstracts.A5599.
59. Gao Y.D., Xepapadaki P., Cui Y.W. et al. Effect of Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae and influenza vaccinations on infections, immune response and asthma control in preschool children with asthma. *Allergy.* 2023; 78 (6): 1473–1488. DOI: 10.1111/all.15551.
60. Preston J.A., Essilfie A.T., Horvat J.C. et al. Inhibition of allergic airways disease by immunomodulatory therapy with whole killed Streptococcus pneumoniae. *Vaccine.* 2007; 25 (48): 8154–8162. DOI: 10.1016/j.vaccine.2007.09.034.
61. Thorburn A.N., Tseng H.Y., Donovan C. et al. TLR₂, TLR₄ and MyD88 mediate allergic airway disease (AAD) and Streptococcus pneumoniae-induced suppression of AAD. *PLoS One.* 2016; 11 (6): e0156402. DOI: 10.1371/journal.pone.0156402.
62. Preston J.A., Thorburn A.N., Starkey M.R. et al. Streptococcus pneumoniae infection suppresses allergic airways disease by inducing regulatory T-cells. *Eur. Respir. J.* 2011; 37 (1): 53–64. DOI: 10.1183/09031936.00049510.
63. Thorburn A.N., Foster P.S., Gibson P.G., Hansbro P.M. Components of Streptococcus pneumoniae suppress allergic airways disease and NKT cells by inducing regulatory T cells. *J. Immunol.* 2012; 188 (9): 4611–4620. DOI: 10.4049/jimmunol.1101299.
64. Liu C., Huang R., Yao R., Yang A. The immunotherapeutic role of bacterial lysates in a mouse model of asthma. *Lung.* 2017; 195 (5): 563–569. DOI: 10.1007/s00408-017-0003-8.
65. Lu Y., Li Y., Xu L. et al. Bacterial lysate increases the percentage of natural killer T cells in peripheral blood and alleviates asthma in children. *Pharmacology.* 2015; 95 (3-4): 139–144. DOI: 10.1159/000377683.
66. Wu G., Zhang X., Chen X. et al. Streptococcus pneumoniae aminopeptidase N regulates dendritic cells that attenuates type-2 airway inflammation in murine allergic asthma. *Br. J. Pharmacol.* 2020; 177 (22): 5063–5077. DOI: 10.1111/bph.15216.
67. Ryzhov A.A., Kostinov M.P., Volkov I.K., Katosova L.K. [Use of the Pneumo-23 vaccine for chronic obstructive bronchopulmonary

- diseases in children]. *Meditinskaya immunologiya*. 2002; 4 (2): 254. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23956460> (in Russian).
68. Protasov A.D., Zhestkov A.V., Kostinov M.P. et al. [Long-term clinical efficacy and a possible mechanism of action of different modes of pneumococcal vaccination in asthma patients]. *Pul'monologiya*. 2018; 28 (2): 193–199. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-2-193-199 (in Russian).

Received: February 12, 2023

Accepted for publication: April 24, 2024

Информация об авторах / Authors Information

Костинов Антон Михайлович — аспирант лаборатории алергодиагностики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И.Мечникова»; тел.: (495) 917-86-51; e-mail: amkostinov@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9665-1382>)

Anton M. Kostinov, Postgraduate Student, Allergy Diagnostics Laboratory, Federal State Budgetary Scientific Institution “I.I.Mechnikov Vaccine and Serum Research Institute”; tel.: (495) 917-86-51; e-mail: amkostinov@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9665-1382>)

Конищева Анна Юрьевна — к. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории алергодиагностики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И.Мечникова»; тел.: (495) 917-86-51; e-mail: ankon81@list.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3623-4293>)

Anna Yu. Konishcheva, Candidate of Medicine, Leading Researcher, Allergy Diagnostics Laboratory, Federal State Budgetary Scientific Institution “I.I.Mechnikov Vaccine and Serum Research Institute”; tel.: (495) 917-86-51; e-mail: ankon81@list.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3623-4293>)

Участие авторов

Костинов А.М. — научная идея, концепция статьи, написание и редактирование текста

Конищева А.Ю. — концепция статьи, редактирование и утверждение окончательного варианта текста

Оба автора внесли равный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

Kostinov A.M. — scientific idea, article concept, text writing, text editing

Konishcheva A.Yu. — article concept, text editing, approval of the final text

Both authors made equal contributions to the research, analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication, and are responsible for the integrity of all parts of the article.