

Персонализированный выбор генно-инженерных иммунобиологических препаратов для лечения тяжелой бронхиальной астмы: инструменты реальной практики и новые перспективы

К.С.Павлова¹ ✉, Д.О.Тимошенко¹, А.А.Осокин², И.А.Кофиади^{1,2}, О.М.Курбачева^{1,3}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр «Институт иммунологии»» Федерального медико-биологического агентства: 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, 24, стр. 2

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская, 4

Резюме

В настоящее время наиболее предпочтительным подходом к лечению неконтролируемой тяжелой бронхиальной астмы (ТБА) является применение генно-инженерной биологической терапии (ГИБП). Препараты данной группы высокоэффективны и безопасны, однако следует учитывать, что они не универсальны и блокируют различные звенья патогенеза бронхиальной астмы (БА). Также выявлены различия в эффективности в отношении сопутствующих патологий. В связи с этим выбор таргетного препарата должен быть не только персонализированным, но и эндотип- и фенотип-ориентированным. **Целью** данного обзора явился анализ литературных данных о ГИБП, используемых в настоящее время в терапии ТБА, инструментах фено- и эндотипирования, применяемых в реальной практике в целях персонализированного выбора таргетных препаратов, а также перспективных направлениях исследований в данной области. **Заключение.** В настоящее время для фено- и эндотипирования ТБА применяются методы лабораторного и инструментального обследования, благодаря которым выявляется ключевой патогенетический фактор развития заболевания, на основании чего делается выбор биологического препарата. Однако биомаркеры, определяемые в ходе рутинного обследования, не являются абсолютными и имеют исключения. Также в ряде случаев, когда у пациента с ТБА определяется смешанный фенотип заболевания, который соответствует критериям назначения всех имеющихся ГИБП, решение о выборе таргетной терапии основывается на субъективном определении преобладающего механизма развития заболевания. Актуальным направлением будущих исследований остается поиск биомаркеров, прогнозирующих эффект того или иного ГИБП. Комбинированное использование результатов клинического, молекулярно-генетического обследования и оценки эпигенетических маркеров может помочь в решении данной задачи. В данном обзоре представлены актуальные данные о ГИБП, используемых в настоящее время в терапии ТБА, инструментах фено- и эндотипирования, применяемых в реальной практике, описаны перспективные направления исследований определения эпигенетических биомаркеров.

Ключевые слова: тяжелая бронхиальная астма, Т2-воспаление, иммунобиологическая терапия, моноклональные антитела, биомаркеры, эпигенетика, метилирование ДНК.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

© Павлова К.С. и соавт., 2024

Для цитирования: Павлова К.С., Тимошенко Д.О., Осокин А.А., Кофиади И.А., Курбачева О.М. Персонализированный выбор генно-инженерных иммунобиологических препаратов для лечения тяжелой бронхиальной астмы: инструменты реальной практики и новые перспективы. *Пульмонология*. 2024; 34 (6): 788–800. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-6-788-800

Personalized approach to the biologicals' selection in patients with severe asthma: real practice tools and new possibilities

Ksenia S. Pavlova¹ ✉, Daria O. Timoshenko¹, Andrey A. Osokin², Ilya A. Kofiadi^{1,2}, Oksana M. Kurbacheva^{1,3}

¹ National Research Center – Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia: Kashirskoe shosse 24, build. 2, Moscow, 115522, Russia

² Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia

³ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Russian University of Medicine” of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Dolgorukovskaya 4, Moscow, 127006, Russia

Abstract

Currently, the most effective approach to treating patients with severe uncontrolled asthma is the use of biologicals. These treatments are highly effective and safe, but not universal. Different biologicals block various parts of asthma pathogenesis. Also, biologicals have different effectiveness in relation to comorbidities. In this regard, the targeted therapy selection should be personalized, endotype- and phenotype-oriented. **The aim** of this review was to analyze the literature data on methods for personalized biologicals' selection in patients with severe asthma that are currently used

in clinical practice, as well as new prospects in this area. **Conclusion.** Laboratory and instrumental examination methods currently used for endo- and phenotyping of severe asthma help in identifying the key pathogenetic factor in the disease development that serves as a basis for selection of the biological. However, biomarkers identified during routine examination are not absolute and are prone to exceptions. Also, the targeted therapy selection is based on a subjective determination of the prevailing pathogenetic mechanism when a patient with severe asthma has a mixed disease phenotype and meets the criteria for prescribing all available biologicals. Therefore, the search for biomarkers that predict the effect of a particular biological remains a relevant direction for future studies. The combined use of clinical, molecular-genetic examination results and evaluation of epigenetic markers can help in solving this problem. This review provides current data on the biologicals used in severe asthma treatment, the phenotyping and endotyping tools used in real practice, and also describes promising areas of the epigenetic biomarkers research.

Key words: severe asthma, T2-inflammation, biologicals, monoclonal antibodies, biomarkers, epigenetics, DNA methylation.

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

Funding. The study had no sponsorship.

© Pavlova K.S. et al., 2024

For citation: Pavlova K.S., Timoshenko D.O., Osokin A.A., Kofiadi I.A., Kurbacheva O.M. Personalized approach to the biologicals' selection in patients with severe asthma: real practice tools and new possibilities. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (6): 788–800 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-6-788-800

Терапия тяжелой бронхиальной астмы (ТБА) является актуальной проблемой респираторной медицины ввиду того, что среди всех пациентов с бронхиальной астмой (БА) именно на ведение пациентов данной группы приходится самая высокая доля затрат ресурсов здравоохранения. ТБА, в свою очередь, представляет собой БА, при которой для достижения контроля требуется терапия, соответствующая ступеням IV–V согласно классификации Глобальной инициативы по лечению и профилактике БА (*Global Strategy for Asthma Management and Prevention Initiative of Asthma – GINA*), при этом попытки снижения объема контролирующей терапии неизменно приводят к потере контроля над БА, или БА остается неконтролируемой, несмотря на это лечение (ступень V) [1].

Известно, что БА представляет собой гетерогенное заболевание, характеризующееся наличием различных фенотипов (совокупностей характеристик организма, развивающихся в результате взаимодействия генетических факторов и окружающей среды) и эндотипов (субтипов болезни, определяемых отличительными патофизиологическими механизмами) [2]. В настоящее время выделяются как минимум 2 эндотипа БА.

Наиболее распространенным и изученным среди всех пациентов с ТБА является эозинофильный эндотип (часто называемый в литературе как Т2-эндотип, или *type 2 inflammation*), который отличается высокой активностью цитокинов, присущих клеткам 2-го типа (Th2 (Т-лимфоцитов-хелперов 2-го типа) и / или интерлейкин (IL)-C2 (врожденных лимфоидных клеток 2-го типа): IL-4, IL-5, IL-9 и IL-13 и утолщением базальной мембраны. Второй эндотип характеризуется низким содержанием эозинофилов и отсутствием изменений в субэпителиальной базальной мембране (не-Т2-ТБА) [3]. В свою очередь, преимущественное доминирование Т2-ответа свойственно для фенотипа ТБА, клинически ассоциированного с аллергией (атопическая БА), для которого характерны ранний дебют заболевания, наличие сопутствующих иммуноглобулин (Ig)-Е-опосредованных аллергических заболеваний (аллергический ринит, конъюнктивит, atopический дерматит (АтД)), сенсibilизации (наличие аллерген-специфических IgE (sIgE)) к респираторным аллергенам и связи обострений БА с воздействием причинно-значимого

аллергена [4, 5]. Также Т2-эндотип составляет основу фенотипа неаллергической эозинофильной БА – БА, ассоциированной с полипозным риносинуситом (ПРС) и непереносимостью нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) (НПВП-индуцированная БА, или аспириновая триада), развитие которой предположительно обусловлено генетически детерминированным нарушением метаболизма арахидоновой кислоты с активацией цистеинилового лейкотриенового каскада [6, 7].

У ряда пациентов с Т2-ТБА определяется смешанный фенотип заболевания, характеризующийся наличием как клинически значимой атопии, так и респираторных симптомов, индуцированных НПВП. При этом роль IgE в патогенезе НПВП-индуцированной БА в сочетании с atopической БА не имеет достаточно точной характеристики. При исследовании зависимости синтеза эйкозаноидов (ключевых факторов развития НПВП-индуцированной БА) от содержания IgE в крови пациентов установлено, что содержание в крови специфических к аэроаллергенам IgE в значительной степени ассоциируется со снижением синтеза эйкозаноидов. С другой стороны, уровень общего IgE был слабо ассоциирован с усилением синтеза данных веществ [8]. Это может свидетельствовать о том, что наличие специфических IgE, вероятнее всего, оказывает не прямое влияние на патогенез аспириновой БА, в целом подавляя НПВП-индуцированные респираторные симптомы данного фенотипа, способствуя преобладанию atopического фенотипа БА [8]. Однако для более точной характеристики роли IgE в доминировании того или иного фенотипа Т2-ТБА требуются дальнейшие исследования.

Не-Т2-эндотип БА, в свою очередь, не ассоциирован с наличием сенсibilизации, сопутствующих аллергических заболеваний, непереносимости НПВП и ПРС, его распространенность составляет < 3–5 %. Не-Т2-эндотип БА наблюдается у пациентов с частыми гнойными воспалительными заболеваниями нижних дыхательных путей и преобладанием нейтрофильного воспаления [9].

Одним из наиболее перспективных направлений в лечении терапевтически резистентной ТБА является применение моноклональных антител (МАТ). Данная стратегия терапии позволяет улучшить конт-

роль над симптомами и снизить число тяжелых обострений, предотвратить будущие риски, связанные с осложнениями как самой болезни, так и побочным действием других препаратов, главным образом, системных глюкокортикостероидов (сГКС) [1, 2, 10]. Разные генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), используемые в лечении ТБА, блокируют определенные звенья воспаления, при этом для достижения наилучших результатов выбор препарата должен быть целенаправленным, фенотип- и эндотип-ориентированным, основанным на понимании роли ключевых патогенетических факторов, отвечающих за развитие воспалительного ответа при БА. В свою очередь, глубокое понимание патогенеза заболевания у конкретного пациента и механизмов действия ГИБП является основой рационального и персонализированного подхода к выбору препарата, обеспечивающего высокую эффективность и безопасность терапии [11].

Особое значение определение фено- и эндотипа при выборе МАТ имеет для группы пациентов со смешанной ТБА. Многие пациенты данной группы соответствуют критериям назначения всех ГИБП, выбор подходящего МАТ в данном случае основывается на субъективном определении преобладающего механизма развития заболевания [12]. При этом перспективным направлением будущих исследований

является оценка относительного вклада атопического и неаллергического путей развития Т2-воспаления у пациентов со смешанной БА с использованием методов молекулярной диагностики.

Целью настоящего обзора явился анализ литературных данных о ГИБП, используемых в настоящее время для терапии ТБА, инструментах фено- и эндотипирования, применяемых в реальной практике в целях персонализированного выбора таргетных препаратов, а также перспективных направлениях исследований в данной области.

Генно-инженерные иммунобиологические препараты, используемые в лечении тяжелой бронхиальной астмы

В настоящее время в терапии ТБА применяются следующие антитела:

- связывающие IgE (анти-IgE — **омализумаб**);
- антагонисты IL-5 (анти-IL-5 — **меполизумаб**, **реслизумаб**) и его рецептора (анти-IL-5Rα — **бенрализумаб**);
- антитела, избирательно связывающиеся с рецептором IL-4 и -13 (анти-IL-4 / 13Rα — **дупиумаб**);
- антитела-антагонисты тимусного стромального лимфопоэтина (анти-TSLP — **тезепелумаб**) (табл. 1).

Таблица 1
Используемые в настоящее время генно-инженерные иммунобиологические препараты для лечения тяжелой бронхиальной астмы у взрослых и подростков (адаптировано из [13] с дополнениями авторов)

Table 1
Currently used biologicals for the treatment of severe asthma in adults and adolescents (adapted from [13] with additions from the authors)

ГИБП	Омализумаб	Дупиумаб	Меполизумаб	Реслизумаб	Бенрализумаб	Тезепелумаб
Мишень	Свободный IgE	IL-4 / 13Rα	IL-5	IL-5	IL-5Rα	TSLP
Способ введения	Подкожно	Подкожно	Подкожно	Внутривенно	Подкожно	Подкожно
Режим дозирования	150–600 мг (1–4 инъекции) 1 раз в 2 / 4 нед. В соответствии с массой тела пациента и исходным уровнем общего IgE	300 мг (1 инъекция) 1 раз в 2 нед. (600 мг (2 инъекции) в качестве иницирующей дозы)	100 мг (1 инъекция) 1 раз в 4 нед.	3 мг / кг (1 инъекция) 1 раз в 4 нед.	30 мг 1 раз в 4 нед. (первые 3 инъекции), затем 1 раз в 8 нед.	210 мг (1 инъекция) 1 раз в 4 нед.
Целевой фенотип / эндотип ТБА	Атопическая	Т2-ТБА ± ПРС; ГКС-зависимая ТБА	Эозинофильная ТБА ± ПРС или НПВП-индуцированная БА	Эозинофильная ТБА	Эозинофильная ТБА	Неконтролируемая ТБА, вне зависимости от фено- и эндотипа
Возраст применения при ТБА	≥ 6 лет	≥ 6 лет	≥ 6 лет	≥ 18 лет	≥ 12 лет	≥ 12 лет
Другие заболевания, при которых показано назначение ГИБП	ПРС, ХСК	ПРС, АтД, ЭоЭ, узловатая почечука	ЭГПА, ПРС, гипер-эозинофильный синдром			
Возможность снижения дозы пероральных ГКС у пациентов с ГКС-зависимой ТБА	Недостаточно данных	Возможно	Возможно	Недостаточно данных	Возможно	Возможно
Опорные исследования при ТБА	INNOVATE [14]	LIBERTY, QUEST, LIBERTY, VENTURE [15, 16]	MENSA [17], MUSCA [18], SIRIUS [19]	M. Castro et al. [20]	SIROCCO [21], CALIMA [22], ZONDA [23]	NAVIGATOR [24], SOURCE [25]

Примечание: ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; ТБА – тяжелая бронхиальная астма; ПРС – полипозный риносинусит; ГКС – глюкокортикостероиды; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; ХСК – хроническая спонтанная крапивница; АтД – атопический дерматит; ЭоЭ – эозинофильный эзофагит; ЭГПА – эозинофильный гранулематоз с полиангиитом.

Омализумаб стал первым лекарственным средством в классе биологических препаратов для лечения неконтролируемой ТБА, клинически ассоциированной с аллергией. Омализумаб представляет собой рекомбинантные гуманизированные МАТ IgG1- κ , которые связываются с Fc-фрагментом IgE и нейтрализуют его. Комплексы омализумаб-IgE не способны связываться с клеточным мембранным рецептором на поверхности тучных клеток и базофилов и активировать его, что препятствует распознаванию аллергена этими эффекторными клетками [26]. Доза и режим введения омализумаба определяются в соответствии с массой тела пациента и исходным уровнем общего IgE в соответствии с инструкцией к препарату. При лечении омализумабом пациентов с atopической БА отмечается заметное уменьшение количества FcεRI-рецепторов к IgE на поверхности базофилов и дендритных клеток, снижение выброса гистамина (после стимуляции аллергеном *in vitro*) [27], сокращение числа IgE-несущих клеток, CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, Т-лимфоцитов, а также некоторое уменьшение количества эозинофилов в биоптатах слизистой оболочки бронхов [28]. По данным ряда рандомизированных клинических исследований, а также исследований, проведенных в условиях реальной практики, при назначении омализумаба продемонстрировано значимое снижение числа обострений, дозы ингаляционных ГКС (иГКС) и потребности в симптоматической терапии atopической ТБА у взрослых [29, 30] и детей [30, 31]. В результате терапии омализумабом отмечалось улучшение контроля над БА и объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), а также уменьшение частоты госпитализаций по поводу БА [26–31]. В настоящее время омализумаб успешно используется в лечении atopической ТБА, ПРС, а также хронической спонтанной крапивницы.

Меполизумаб стал первым анти-IL-5 биологическим препаратом. За более чем 15-летний период клинических исследований и 5-летний период применения в рутинной клинической практике накоплен колоссальный опыт и продемонстрирована высокая эффективность и безопасность меполизумаба в терапии эозинофильной ТБА [32]. Меполизумаб представляет собой гуманизированное МАТ (IgG1- κ), направленное против IL-5 с высоким сродством и специфичностью. Меполизумаб подавляет биоактивность IL-5 в наномолярных дозах посредством блокирования связывания IL-5 с α -цепью рецепторного комплекса IL-5, экспрессируемого на клеточной поверхности эозинофилов, что приводит к ингибированию передачи сигнала IL-5 и снижению продукции и выживаемости эозинофилов. Эффективность меполизумаба в лечении ТБА подтверждена рядом клинических исследований, по данным которых показано сокращение числа обострений, улучшение легочной функции, качества жизни, а также уменьшение дозы сГКС у пациентов с ГКС-зависимой ТБА [17, 19, 33–36]. В настоящее время меполизумаб разрешен к применению у пациентов с эозинофильной ТБА, ПРС, ЭГПА, гиперэозинофильным синдромом [37–39].

Реслизумаб — гуманизированное МАТ (IgG4- κ), высокоафинное к IL-5, непосредственно связывает

циркулирующий и тканевый IL-5, что препятствует его взаимодействию со специфическим рецептором на поверхности эозинофилов, инициируя быстрое возвращение уровня IL-5-зависимых эозинофилов к физиологической норме, тем самым нарушая процесс, составляющий основу патофизиологии бронхального воспаления при БА (Т2-воспаление и ремоделирование дыхательных путей). Безопасность и эффективность реслизумаба в терапии эозинофильной ТБА подтверждены результатами 4 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, при этом установлено снижение частоты клинических обострений (до 59 %) и тяжелых обострений, при которых требуется применение сГКС (на 57 %), улучшение функции легких, уменьшение выраженности симптомов заболевания, что повлияло на улучшение качества жизни больных в целом [20, 40–42]. Следует отметить, что реслизумаб является единственным ГИБП, используемым в терапии ТБА, вводимым внутривенно.

Бенрализумаб представляет собой антиэозинофильное гуманизированное афукозилированное МАТ (IgG1- κ). Бенрализумаб связывается с α -субъединицей рецептора к человеческому IL-5 (IL-5R α), обладая высоким сродством и специфичностью. Рецептор к IL-5 находится на поверхности эозинофилов и базофилов. Отсутствие фукозы в Fc-домене бенрализумаба облегчает процесс связывания с Fc γ RIII-рецепторами на поверхности иммунных эффекторных клеток, таких как ILC1 (NK), что приводит к апоптозу эозинофилов и базофилов посредством антитело-зависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности. По результатам двойных слепых плацебо-контролируемых исследований показано, что при терапии эозинофильной ТБА бенрализумабом у пациентов с ГКС-зависимой БА снижается частота обострений БА, улучшается легочная функция, уменьшается доза пероральных ГКС [22, 21, 43, 44]. В настоящее время бенрализумаб разрешен к использованию только для терапии эозинофильной ТБА. Более того, Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (*Food and Drug Administration* — FDA) не исключена возможность применения бенрализумаба для лечения эозинофильного гранулематоза с полиангиитом (ЭГПА), проводятся клинические исследования [45]. Также продолжают исследования бенрализумаба в лечении гиперэозинофильного синдрома [46].

Дупилумаб является рекомбинантным человеческим МАТ (IgG4), которое блокирует передачу сигналов IL-4 и IL-13 путем специфического связывания с IL-4R α -субъединицей, общей для рецепторных комплексов IL-4 и IL-13. Дупилумаб блокирует передачу сигналов IL-4 через рецепторы 1-го типа (IL-4R α / γ c) и общую передачу сигналов IL-4 и IL-13 через рецепторы 2-го типа (IL-4R α / IL-13R α). При блокировании пути передачи сигналов IL-4 / IL-13 дупилумабом у пациентов снижается концентрация многих маркеров воспаления 2-го типа, включая IgE, периостин и множественные провоспалительные цитокины и хемокины (например, эотаксин, TARC), а также снижается уровень оксида азота в выдыхаемом

воздухе (FeNO) — маркера воспаления в легких [47]. Показано, что при блокировании путей передачи сигналов IL-4 / IL-13 дупилумабом в гуманизированных моделях животных предотвращаются последующие действия этих цитокинов и хемокинов, в т. ч. гиперплазия бокаловидных клеток, гиперреактивность гладкомышечных клеток дыхательных путей, эозинофильное воспаление в легких, другие воспалительные процессы в легких; при этом снижение выраженности эозинофильного воспаления в легких происходит независимо от нормального или повышенного уровня эозинофилов в крови [48]. По данным исследований эффективности и безопасности дупилумаба с участием пациентов с ГКС-зависимой ТБА показано снижение частоты обострений, улучшение легочной функции, а также высокая вероятность снижения суточной дозы ГКС до уровня < 5 мг. При этом среди предикторов эффективности дупилумаба выделены исходно большие значения FeNO и эозинофилии периферической крови, значения общего IgE и уровень сывороточного периостина [15]. По данным исследований по лечению ТБА установлено, что при применении дупилумаба (анти-IL-4 / 13Rα MAT) у 4–13 % пациентов наблюдалось повышение уровня эозинофилов в крови (преимущественно транзиторного характера), что, однако, сопровождалось положительным клиническим эффектом в отношении ТБА [16]. Данный факт может быть объяснен тем, что при воздействии дупилумаба блокируется миграция эозинофилов в ткани путем ингибирования выработки эотаксина, опосредованной IL-4 и IL-13 (что подтверждается снижением уровня эотаксина-3 в сыворотке крови [15]), и молекул адгезии сосудистых клеток-1 [49, 50]. В настоящее время дупилумаб успешно используется в лечении БА, АтД, ПРС, эозинофильного эзофагита и узловой чесотки [15, 51–54].

Тезепелумаб — человеческое MAT, IgG2-λ, направленный против тимического стромального лимфопоэтина (*Thymic Stromal Lymphopoietin* — TSLP) и экспрессируемый в линии клеток CS-9 яичника китайского хомячка. Молекула представляет собой гетеродимер, состоящий из двух тяжелых цепей Ig класса 2 и двух легких цепей класса λ, ковалентно связанных при помощи дисульфидных связей. Тезепелумаб связывается с человеческим TSLP и препятствует его взаимодействию с рецептором (TSLPR). Тезепелумаб является единственным ГИБП, назначение которого не зависит от эндотипа ТБА, данный препарат может назначаться пациентам с не-Т2-ТБА. По результатам исследований установлено, что при назначении тезепелумаба значительно снижается среднегодовая частота обострений, улучшаются функция легких, контроль над симптомами БА и связанное с состоянием здоровья качество жизни [24, 25].

Выбор таргетной терапии у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой

При определении критериев отбора пациентов с ТБА на иммунобиологическую терапию требуется понимание терминов «тяжелая бронхиальная астма»

и «неконтролируемая бронхиальная астма». Диагноз ТБА устанавливается у тех пациентов, у которых для достижения контроля над БА требуется применение максимально оптимизированной терапии высокими дозами иГКС совместно с длительно действующими β₂-агонистами и / или антагонистами лейкотриеновых рецепторов, и / или длительно действующими антихолинергическими препаратами, и / или сГКС, и / или ГИБП, при этом попытки снижения объема контролирующей терапии неизменно приводят в потере контроля над симптомами БА или БА остается неконтролируемой [1]. Однако пациентами-кандидатами для назначения ГИБП будут те, у кого, несмотря на объем проводимой базисной терапии, отмечается ≥ 2 обострения БА за предшествующие 12 мес., при которых потребовались применение сГКС или увеличение поддерживающей дозы оральных глюкокортикостероидов ≥ 3 дней, и / или ≥ 1 тяжелого обострения, при котором потребовался перевод в реанимационное отделение или искусственная вентиляция легких, а также снижение показателей легочной функции (ОФВ₁ < 80 %_{долж.} после применения адекватных доз бронхолитического средства), и отсутствие контроля над симптомами (оценка по опроснику по контролю над бронхиальной астмой (*Asthma Control Questionnaire* — ACQ) > 1,5 или тесту по контролю над бронхиальной астмой (*Asthma Control Test* — АСТ) < 20 баллов) [11]. Контроль над БА, в свою очередь, означает контроль над клиническими проявлениями заболевания, уровень которого определяется по частоте дневных и ночных приступов БА, потребности в симптоматической терапии и ограничению активности при БА (табл. 2) [1, 2].

Контроль оценивается в течение 3 мес. после изменения объема противоастматической терапии. Неконтролируемая БА может наблюдаться у пациентов как с легкой, так и тяжелой БА в силу различных причин: неадекватность базисной терапии (недостаточный объем фармакологической нагрузки, неправильное выполнение техники ингаляций, несоблюдение режима лечения), наличие сопутствующих заболеваний, течение и терапия которых негативно сказываются на состоянии пациента, продолжающееся воздействие триггерных факторов (аллергенов, табачного дыма) и т. п. [3]. При отсутствии контроля над симптомами проводится оценка, а при необходимости — коррекция техники ингаляции, приверженности пациента лечению, определяется значимость влияния сопутствующих заболеваний и терапии на течение БА (табл. 3).

Сохранение отсутствия контроля над БА при исключении иных причин является поводом для последовательного увеличения объема фармакотерапии согласно GINA, вплоть до V ступени. При отсутствии контроля над БА на IV ступени и соответствии пациента диагносту ТБА принимается решение о выборе ГИБП с учетом фенотипа и эндотипа (см. рисунок).

Для корректного выбора таргетного препарата необходимо проведение комплексного лабораторного и инструментального обследования. Важными лабораторными показателями, рассматриваемыми в качестве

Таблица 2
Оценка контроля над бронхиальной астмой по GINA [1]

Table 2
Assessment of asthma control according to GINA [1]

За последние 4 нед. у пациента отмечены:	Контролируемая БА	Частично контролируемая БА	Неконтролируемая БА
Дневные симптомы чаще 2 раз в неделю	Нет	1–2 признака	3–4 признака
Любые ночные пробуждения из-за БА			
Потребность в препаратах скорой помощи чаще 2 раз в неделю			
Любые ограничения активности			

Примечание: GINA (Global Strategy for Asthma Management and Prevention Initiative of Asthma) – Глобальная инициатива по лечению и профилактике бронхиальной астмы; БА – бронхиальная астма.

Таблица 3
Чек-лист, используемый при отсутствии контроля
над бронхиальной астмой
Table 3
Checklist for uncontrolled asthma

Оценка правильного выполнения техники ингаляции / использования устройства для ингаляции
Оценка соблюдения режима терапии
Обучение технике ингаляции / правильному использованию устройства для ингаляции
Работа над повышением приверженности терапии
Рассмотреть возможность назначения ИГКС / формотерола в режиме единого ингалятора
Оценить влияние сопутствующей патологии (в т. ч. терапии, применяемой для ее коррекции), например:
• артериальная гипертензия и / или нарушение сердечного ритма
• ГЭРБ
• ожирение
• заболевания щитовидной железы
• психическое расстройство
• ХОБЛ / апноэ
• патология верхних дыхательных путей

Примечание: ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

биомаркеров эозинофильного воспаления, являются эозинофилия периферической крови и эозинофилия мокроты. Уровень эозинофилов в крови > 150 кл / мкл и эозинофилов в мокроте $> 2\%$ является прогностически благоприятным фактором при назначении препаратов анти-IL-5 / анти-IL-5R α и анти-IL-4R α . При этом наибольшая эффективность ГИБП анти-эозинофильной направленности действия достигается при назначении данных препаратов пациентам с эозинофилией крови > 450 кл / мкл [7]. Также следует учитывать, что дупилумаб (анти-IL-4R α -MAT) блокирует ключевые реакции, способствующие миграции эозинофилов в органы-мишени, а его применение может приводить к повышению числа эозинофилов в периферической крови [55]. В связи с этим данный лабораторный показатель должен учитываться при назначении дупилумаба (согласно международным рекомендациям экспертов Европейской академии алергологии и клинической иммунологии (European

Academy of Allergy and Clinical Immunology – EAACI) по биологической терапии БА исходный уровень эозинофилов в периферической крови должен составлять $\leq 1\,500$ кл / мкл [56]), а также регулярно контролироваться при последующем введении. При исходно высоком уровне эозинофилии периферической крови ($> 1\,500$ кл / мкл) рекомендовано дополнительное обследование с привлечением смежных специалистов (инфекциониста, ревматолога, гематолога и др.) с целью исключения паразитарных инвазий, грибковых инфекций (в т. ч. аллергического бронхолегочного аспергиллеза), системного васкулита (эозинофильного гранулематоза с полиангиитом), гиперэозинофильного синдрома, эозинофильного лейкоза и других состояний, приводящих к гиперэозинофильной реакции крови [57]. С целью оценки эозинофильного воспаления в бронхах возможно исследование уровня FeNO, однако в настоящее время его изучение затруднительно в рутинной практике ввиду неуклюжести пульмонологических и алергологических кабинетов необходимым оборудованием [58].

В рамках лабораторного обследования пациентов с атопическим фенотипом ТБА, являющихся кандидатами для назначения анти-IgE-терапии, оценивается уровень общего IgE. Данный показатель, а также масса тела пациента необходимы для расчета дозы препарата. Назначение омализумаба возможно при уровне общего IgE 30–1 500 МЕ / мл. Значение общего IgE < 30 МЕ / мл является прогностически неблагоприятным маркером эффективности анти-IgE-терапии. В свою очередь, при уровне IgE $\geq 1\,500$ МЕ / мл, а также при массе тела пациента > 150 кг (IgE $> 1\,000$ МЕ / мл, масса тела > 60 кг) расчет дозы препарата не представляется возможным [11].

При сборе анамнеза у пациентов с ТБА важным аспектом является возраст дебюта заболевания. Для пациентов с атопической ТБА, которым может быть назначена анти-IgE-терапия, дебют заболевания характерен в детском возрасте. Для пациентов с неаллергической эозинофильной ТБА, являющихся кандидатами для назначения анти-IL-5 / анти-IL-5R α терапии, напротив, характерен поздний дебют БА [12]. Также анамнестически оценивается наличие или отсутствие эффекта от сГКС-терапии. При этом для пациентов с Т2-эндотипом ТБА характерен хороший ответ на сГКС. Ответ пациентов с не-Т2-эндотипом ТБА на сГКС может быть недостаточным, пациенты

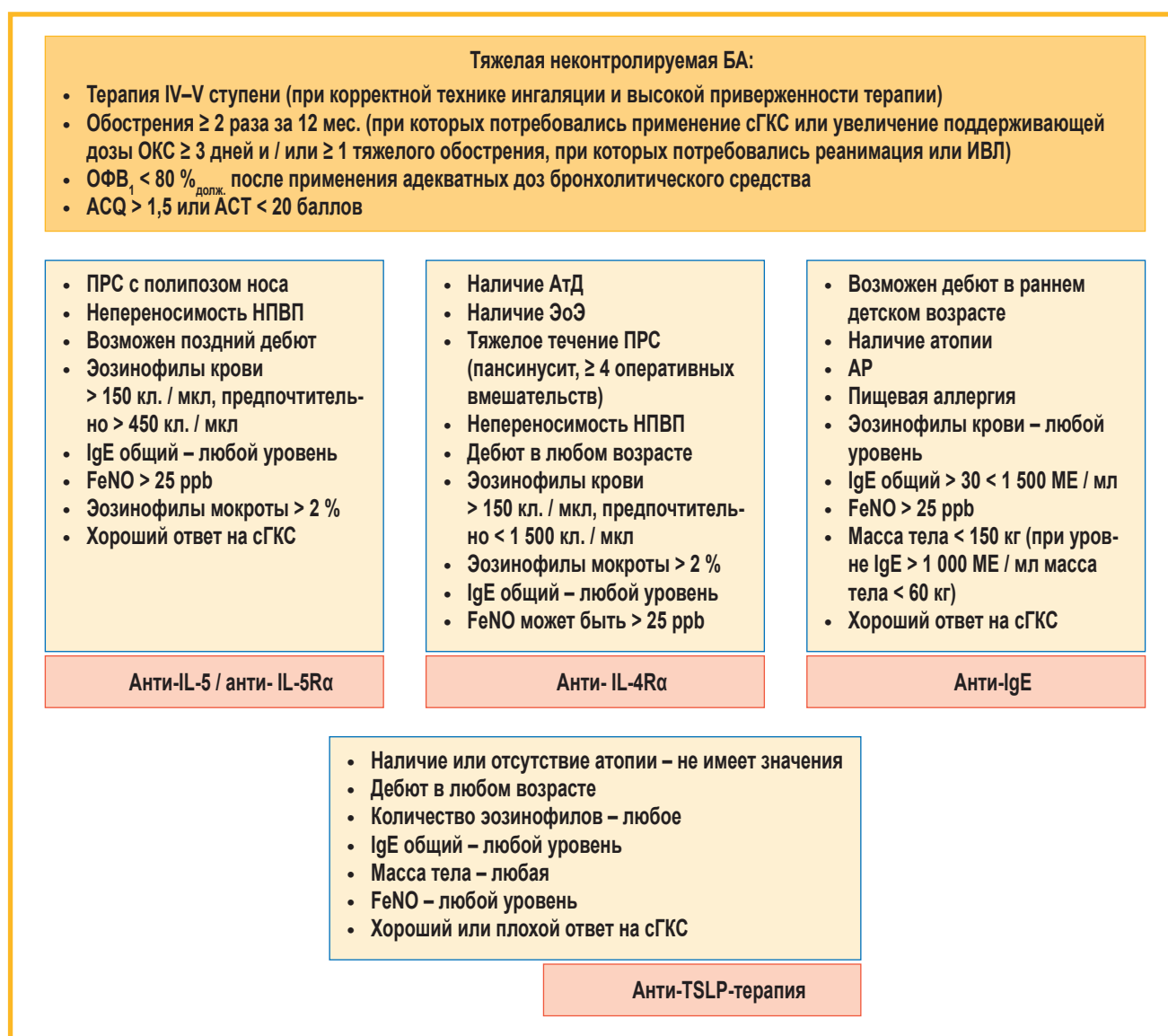


Рисунок. Алгоритм выбора генно-инженерных иммунобиологических препаратов у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой
Figure. Algorithm for the selection of genetically engineered immunobiological drugs in patients with severe bronchial asthma

Примечание: БА – бронхиальная астма; сГКС – системные глюкокортикостероиды; ОКС – оральные глюкокортикостероиды; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; ОФВ_1 – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ACQ (*Asthma Control Questionnaire*) – опросник по контролю над бронхиальной астмой; ACT (*Asthma Control Test*) – тест по контролю над бронхиальной астмой; ПРС – полипозный риносинусит; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; FeNO – содержание оксида азота в выдыхаемом воздухе; АтД – атопический дерматит; ЭоЭ – эозинофильный эзофагит; АР – аллергический ринит; анти-TSLP-терапия – лечение тяжелой бронхиальной астмы с помощью тезепелумаба.

данной группы могут рассматриваться для назначения анти-TSLP-терапии [24]. Более того, наличие и тяжесть течения сопутствующих заболеваний, являющихся показанием к назначению того или иного ГИБП (ПРС, эозинофильный эзофагит, АтД), рассматриваются как биомаркер, помогающий в выборе таргетного препарата [56].

Все полученные клиничко-анамнестические данные, данные лабораторного и инструментального обследований, заключения смежных специалистов оцениваются в совокупности, на этом основании выявляется преобладающий механизм развития заболевания и определяется наиболее подходящий ГИБП (см. рисунок). Следует подчеркнуть, что ни один из описанных признаков не является абсолютным и имеет исключения, в связи с этим актуальным оста-

ется поиск предиктивных биомаркеров с использованием молекулярно-генетических методов.

Новые перспективы в определении ведущего эндотипа у пациентов со смешанным фенотипом тяжелой бронхиальной астмы на основании эпигенетических признаков

Ряд пациентов со смешанным фенотипом Т2-ТБА, у которых клинически значимы как симптомы респираторной аллергии, так и НПВП-индуцированные симптомы, соответствуют критериям назначения всех имеющихся ГИБП. При этом назначение того или иного препарата на основании субъективной оценки доминирующего механизма развития заболевания не всегда в полной мере соответствует ожидаемому

клиническому эффекту, в т. ч. в отношении сопутствующего ТБА заболевания — ПРС. Генетический анализ в ряде случаев дает дополнительную информацию, но, учитывая клиническую гетерогенность и многофакторность БА, результаты генотипирования имеют ограниченное применение. В то же время появляются новые данные о возможности регуляции ключевых биохимических путей при БА за счет эпигенетических механизмов.

Одним из способов определения преобладающего механизма развития Т2-ТБА может быть анализ эпигенетических признаков в эффекторных клетках, ассоциированных с заболеванием. Они отражают влияние окружающей среды на возникновение и течение заболевания. Под ними понимаются изменения в экспрессии генов и фенотипе клеток, которые не сопровождаются изменением последовательности ДНК, но характеризуются изменением спектра синтезируемых рецепторов и цитокинов. Одним из наиболее изученных механизмов эпигенетических изменений является метилирование ДНК [59]. Во время этого процесса ферменты семейства ДНК-метилтрансфераз переносят метильную группу на 5-й атом цитозина [60]. Метилирование ДНК влияет на транскрипцию генов напрямую, блокируя связывание факторов транскрипции или энхансеров и опосредованно привлекая белки, содержащие домен связывания с метилированным участком, которые, в свою очередь, привлекают эффекторные белки, такие как гистоновые деацетилазы. Таким образом, метилирование переводит хроматин в конденсированное состояние, при котором снижается экспрессия гена [59]. Исследование метилирования проводится методом бисульфитной конверсии ДНК, при этом к выделенной ДНК добавляется бисульфит натрия, под действием которого происходит дезаминирование неметилированных цитозинов до урацила. Метилированные цитозины остаются в неизмененном состоянии. После этого проверяется изменение метилирования методом HRM (*High Resolution Melting* — чувствительная к метилированию полимеразная цепная реакция с анализом кривых плавления с высоким разрешением), при котором сравнивается температура плавления исходного ДНК с ДНК, обработанным бисульфитом натрия. При проведении диагностики определяется разница в плавлении ДНК здоровых кандидатов и диагностических пациентов [61].

Гены-кандидаты для выявления атопического фенотипа бронхиальной астмы. С целью выявления пациентов с преимущественным доминированием IgE-опосредованных механизмов в патогенезе развития БА смешанного фенотипа могут быть использованы гены, дифференциально метилированные у пациентов с атопическим фенотипом заболевания. Одним из таких кандидатных генов может выступать ген *RXRG*, кодирующий ретиноидный X-рецептор-γ. Известно, что при взаимодействии данного рецептора и его лиганда (витамина А) снижается синтез IgE путем блокировки растворимой формы CD23 и ICAM1 [62]. Показано, что экспрессия данного гена статистически значимо ниже у пациентов с аспириин-толерантной

IgE-опосредованной БА [63]. Вероятно, исследование метилирования данного гена как фактора, регулирующего его экспрессию, может быть использовано в качестве дифференцирующего признака у пациентов со смешанным фенотипом БА, однако требуется проведение дальнейших исследований.

Гены-кандидаты для выявления НПВП-индуцированного фенотипа бронхиальной астмы. Для выявления пациентов с преобладанием НПВП-индуцированных механизмов развития БА методом HRM должны быть отобраны гены, дифференциально экспрессированные при данном типе БА. Наиболее подходящими на эту роль являются гены, связанные с метаболизмом арахидоновой кислоты, экспрессия которых нарушается при НПВП-индуцированной БА. По данным полногеномных исследований метилирования показано, что ген *ALOX5-AP* является одним из наиболее подходящих кандидатов. Этот ген отвечает за синтез белка, активирующего 5-липоксигеназу (FLAP). Белок FLAP расположен на ядерной мембране, где он связывает арахидоновую кислоту и обеспечивает ее взаимодействие с 5-липоксигеназой [64], которая катализирует реакцию окисления арахидоновой кислоты до 5-гидропероксиэйкозатетраеновой кислоты (5-HPETE), а затем ее дегидратацию до лейкотриена A4 (LTA4) [65]. Также FLAP участвует в реакции образования лейкотриена C4 (LTC4), катализируемой лейкотриен-C4-синтазой. FLAP тесно связан с этим ферментом, образуя димерные комплексы на ядерной мембране [66]. При НПВП-индуцированной БА нарушено действие циклооксигеназ, метаболизм арахидоновой кислоты протекает в направлении синтеза лейкотриенов через действие 5-липоксигеназы [67]. По данным полногеномных исследований метилирования подтвердился также пониженный уровень метилирования гена *ALOX5-AP* у пациентов с НПВП-индуцированной БА [68]. Другим геном, который можно использовать в анализе, является *LTC4S*. Он отвечает за синтез фермента лейкотриен-C4-синтазой, участвующего в превращении LTA4 в LTC4 [65]. Этот фермент связывает LTA4 и присоединяет к нему глутатион. LTC4 служит предшественником для синтеза лейкотриена D4 и лейкотриена E4 (LTD4, LTE4), которые воздействуют на рецепторы к цистеиниловым лейкотриенам (CysLTR), расположенных на клетках гладкой мышечной ткани в бронхах и клетках периферической крови человека (эозинофилах, тучных клетках), приводя к бронхоконстрикции и привлечению клеток-эффекторов в органы-мишени [69]. Снижение метилирования и, как следствие, повышение экспрессии данного гена отмечено у пациентов НПВП-индуцированной БА, в связи с этим данный эпигенетический признак может рассматриваться как предиктивный биомаркер [68].

Заключение

С появлением таргетной терапии открылись новые возможности в лечении пациентов с ТБА. Используемые в настоящее время МАТ высокоэффективны и безопасны при соблюдении принципа назначения

«правильного препарата правильному пациенту». Понимание механизмов патогенеза заболевания для каждого пациента является основой рационального и персонализированного подхода к выбору препарата. У широкой популяции пациентов со смешанным фенотипом ТБА, когда имеются все критерии для назначения любого из имеющихся МАТ, актуальным становится вопрос возможности выбора препарата, основанный на определении преобладающего механизма развития заболевания с использованием методов молекулярной диагностики. Комбинированное использование результатов клинического, молекулярно-генетического анализа и оценка профиля метилирования генов, ассоциированных с развитием того или иного фенотипа ТБА, является перспективным направлением, облегчающим выбор наиболее эффективной терапевтической стратегии.

Литература

- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2023. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/05/GINA-2023-Full-Report-2023-WMS.pdf> [Accessed: January 10, 2024].
- Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Бронхиальная астма. 2021. Доступно на: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/359_2 [Дата обращения: 10.01.24].
- Хайтов М.Р., Шиловский И.П. Антицитокиновая терапия аллергических заболеваний: молекулярно-иммунологические механизмы и клинические основы. М.: Медиа Сфера; 2021.
- Ray A., Raundhal M., Oriss T.B. et al. Current concepts of severe asthma. *J. Clin. Investigation*. 2016; 126 (7): 2394–2403. DOI: 10.1172/jci84144.
- Brusselle G.G., Maes T., Bracke K.R. Eosinophils in the spotlight: Eosinophilic airway inflammation in nonallergic asthma. *Nat. Med.* 2013; 19 (8): 977–979. DOI: 10.1038/nm.3300.
- Курбачева О.М., Дынева М.Е., Шиловский И.П. и др. Особенности молекулярных механизмов патогенеза бронхиальной астмы в сочетании с полипозным риносинуситом. *Пульмонология*. 2021; 31 (1): 7–19. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-1-7-19.
- Buhl R., Humbert M., Bjermer L. et al. Severe eosinophilic asthma: a roadmap to consensus. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (5): 1700634. DOI: 10.1183/13993003.00634-2017.
- Potaczek D.P., Trąd G., Sanak M. et al. Local and systemic production of pro-inflammatory eicosanoids is inversely related to sensitization to aeroallergens in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J. Personalized Med.* 2022; 12 (3): 447. DOI: 10.3390/jpm12030447.
- Nair P., Prabhavalkar K.S. Neutrophilic asthma and potentially related target therapies. *Curr. Drug Targets*. 2020; 21 (4): 374–388. DOI: 10.2174/1389450120666191011162526.
- Шиловский И.П., Ерошкина Д.В., Бабахин А.А., Хайтов М.Р. Антицитокиновая терапия бронхиальной астмы. *Молекулярная биология*. 2017; 51 (1): 3–17. DOI: 10.7868/S0026898416060197.
- Agache I., Akdis C.A., Akdis M. et al. EAACI biologicals guidelines – recommendations for severe asthma. *Allergy*. 2021; 76 (1): 14–44. DOI: 10.1111/all.14425.
- Sardon-Prado O., Diaz-Garcia C., Corcuera-Elosegui P. et al. Severe asthma and biological therapies: now and the future. *J. Clin. Med.* 2023; 12 (18): 5846. DOI: 10.3390/jcm12185846.
- Rogers L., Jesenak M., Bjermer L. et al. Biologics in severe asthma: a pragmatic approach for choosing the right treatment for the right patient. *Respir. Med.* 2023; 218: 107414. DOI: 10.1016/j.rmed.2023.107414.
- Humbert M., Beasley R., Ayres J. et al. Benefits of Omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy*. 2005; 60 (3): 309–316. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2004.00772.x.
- Castro M., Corren J., Pavord I.D. et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378 (26): 2486–2496. DOI: 10.1056/NEJMoa1804092.
- Rabe K.F., Nair P., Brusselle G. et al. Efficacy and safety of Dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378 (26): 2475–2485. DOI: 10.1056/NEJMoa1804093.
- Ortega H.G., Liu M.C., Pavord I.D. et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371 (13): 1198–1207. DOI: 10.1056/NEJMoa1403290.
- Chupp G.L., Bradford E.S., Albers F.C. et al. Efficacy of Mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, phase 3b trial. *Lancet Respir. Med.* 2017; 5 (5): 390–400. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30125-X.
- Bel E.H., Wenzel S.E., Thompson P.J. et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of Mepolizumab in eosinophilic asthma. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371 (13): 1189–1197. DOI: 10.1056/NEJMoa1403291.
- Castro M., Zangrilli J., Wechsler M.E. et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir. Med.* 2015; 3 (5): 355–366. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00042-9.
- Bleecker E.R., FitzGerald J.M., Chaney P. et al. Efficacy and safety of Benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016; 388 (10056): 2115–2127. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31324-1.
- FitzGerald J.M., Bleecker E.R., Nair P. et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016; 388 (10056): 2128–2141. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31322-8.
- Nair P., Wenzel S., Rabe K.F. et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of Benralizumab in severe asthma. *N. Engl. J. Med.* 2017; 376 (25): 2448–2458. DOI: 10.1056/NEJMoa1703501.
- Menzies-Gow A., Corren J., Bourdin A. et al. Tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. *N. Engl. J. Med.* 2021; 384 (19): 1800–1809. DOI: 10.1056/NEJMoa2034975.
- Wechsler M.E., Menzies-Gow A., Brightling C.E. et al. Evaluation of the oral corticosteroid-sparing effect of Tezepelumab in adults with oral corticosteroid-dependent asthma (SOURCE): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Respir. Med.* 2022; 10 (7): 650–660. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00537-3.
- Strunk R.C., Bloomberg G.R. Omalizumab for asthma. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354 (25): 2689–2695. DOI: 10.1056/NEJMct055184.
- Prussin C., Griffith D.T., Boesel K.M. et al. Omalizumab treatment downregulates dendritic cell Fc ϵ RI expression. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 112 (6): 1147–1154. DOI: 10.1016/j.jaci.2003.10.003.
- Djukanović R., Wilson S.J., Kraft M. et al. Effects of treatment with anti-immunoglobulin E antibody omalizumab on airway inflammation in allergic asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170 (6): 583–593. DOI: 10.1164/rccm.200312-1651OC.
- Busse W., Corren J., Lanier B.Q. et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 108 (2): 184–190. DOI: 10.1067/mai.2001.117880.
- Rodrigo G.J., Neffen H., Castro-Rodriguez J.A. Efficacy and safety of subcutaneous Omalizumab vs placebo as add-on therapy to corticosteroids for children and adults with asthma: a systematic review. *Chest*. 2011; 139 (1): 28–35. DOI: 10.1378/chest.10-1194.
- Deschildre A., Marguet C., Salleron J. et al. Add-on Omalizumab in children with severe allergic asthma: a 1-year real life survey. *Eur. Respir. J.* 2013; 42 (5): 1224–1233. DOI: 10.1183/09031936.00149812.
- Nair P. Anti-interleukin-5 monoclonal antibody to treat severe eosinophilic asthma. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371 (13): 1249–1251. DOI: 10.1056/NEJMe1408614.
- Nair P., Pizzichini M.M., Kjarsgaard M. et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360 (10): 985–993. DOI: 10.1056/NEJMoa0805435.
- Albers F.C., Papi A., Taillé C. et al. Mepolizumab reduces exacerbations in patients with severe eosinophilic asthma, irrespective

- of body weight/body mass index: meta-analysis of MENSA and MUSCA. *Respir. Res.* 2019; 20 (1): 169. DOI: 10.1186/s12931-019-1134-7.
35. Khurana S., Brusselle G.G., Bel E.H. et al. Long-term safety and clinical benefit of Mepolizumab in patients with the most severe eosinophilic asthma: the COSMEX study. *Clin. Ther.* 2019; 41 (10): 2041–2056. DOI: 10.1016/j.clinthera.2019.07.007.
 36. Lugogo N., Domingo C., Chanez P. et al. Long-term efficacy and safety of Mepolizumab in patients with severe eosinophilic asthma: a multi-center, open-label, phase IIIb study. *Clin. Ther.* 2016; 38 (9): 2058–2070.e1. DOI: 10.1016/j.clinthera.2016.07.010.
 37. Han J.K., Bachert C., Fokkens W. et al. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir. Med.* 2021; 9 (10): 1141–1153. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00097-7.
 38. Roufosse F., Kahn J.E., Rothenberg M.E. et al. Efficacy and safety of Mepolizumab in hypereosinophilic syndrome: a phase III, randomized, placebo-controlled trial. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 146 (6): 1397–1405. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.08.037.
 39. Wechsler M.E., Akuthota P., Jaune D. et al. Mepolizumab or placebo for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *N. Engl. J. Med.* 2017; 376 (20): 1921–1932. DOI: 10.1056/NEJMoa1702079.
 40. Castro M., Mathur S., Hargreave F. et al. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184 (10): 1125–1132. DOI: 10.1164/rccm.201103-0396OC.
 41. Corren J., Weinstein S., Janka L. Phase 3 study of Reslizumab in patients with poorly controlled asthma: effects across a broad range of eosinophil counts. *Chest.* 2016; 150 (4): 799–810. DOI: 10.1016/j.chest.2016.03.018.
 42. Bjerner L., Lemiere C., Maspero J. et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil levels: a randomized phase 3 study. *Chest.* 2016; 150 (4): 789–798. DOI: 10.1016/j.chest.2016.03.032.
 43. Bourdin A., Shaw D., Menzies-Gow A. et al. Two-year integrated steroid-sparing analysis and safety of Benralizumab for severe asthma. *J. Asthma.* 2021; 58 (4): 514–522. DOI: 10.1080/02770903.2019.1705333.
 44. Nair P., Wenzel S., Rabe K.F. et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of Benralizumab in severe asthma. *N. Engl. J. Med.* 2017; 376 (25): 2448–2458. DOI: 10.1056/NEJMoa1703501.
 45. Cottu A., Groh M., Desaintjean C. et al. Benralizumab for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Ann. Rheum. Dis.* 2023; 82 (12): 1580–1586. DOI: 10.1136/ard-2023-224624.
 46. Kuang F.L., Legrand F., Makiya M. et al. Benralizumab for PDG-FRA-negative hypereosinophilic syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2019; 380 (14): 1336–1346. DOI: 10.1056/NEJMoa1812185.
 47. Курбачева О.М., Дынева М.Е., Ильина Н.И. Дупилумаб: основные аспекты применения при Т2-опосредованных заболеваниях. *Медицинский совет.* 2021; (16): 186–196. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-16-186-196.
 48. Дынева М.Е., Аминова Г.Э., Курбачева О.М., Ильина Н.И. Дупилумаб: новые возможности в терапии бронхиальной астмы и полипозного риносинусита. *Российский аллергологический журнал.* 2021; 18 (1): 18–31. DOI: 10.36691/RJA1408.
 49. Tozawa H., Kanki Y., Suehiro J. et al. Genome-wide approaches reveal functional interleukin-4-inducible STAT6 binding to the vascular cell adhesion molecule 1 promoter. *Mol. Cell. Biol.* 2011; 31 (11): 2196–2209. DOI: 10.1128/MCB.01430-10.
 50. Barthel S.R., Johansson M.W., McNamee D.M., Mosher D.F. Roles of integrin activation in eosinophil function and the eosinophilic inflammation of asthma. *J. Leukoc. Biol.* 2008; 83 (1): 1–12. DOI: 10.1189/jlb.0607344.
 51. Koskeridis F., Evangelou E., Ntzani E.E. et al. Treatment with Dupilumab in patients with atopic dermatitis: systematic review and meta-analysis. *J. Cutaneous Med. Surgery.* 2022; 26 (6): 613–621. DOI: 10.1177/12034754221130969.
 52. Dellon E.S., Rothenberg M.E., Collins M.H. et al. Dupilumab in adults and adolescents with eosinophilic esophagitis. *N. Engl. J. Med.* 2022; 387 (25): 2317–2330. DOI: 10.1056/NEJMoa2205982.
 53. Yosipovitch G., Mollanazar N., Ständer S. et al. Dupilumab in patients with prurigo nodularis: two randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trials. *Nat. Med.* 2023; 29 (5): 1180–1190. DOI: 10.1038/s41591-023-02320-9.
 54. Bachert C., Han J.K., Desrosiers M. et al. Efficacy and safety of Dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet.* 2019; 394 (10209): 1638–1650. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31881-1.
 55. Olaguibel J.M., Sastre J., Rodríguez J.M., Del Pozo V. Eosinophilia induced by blocking the IL-4/IL-13 pathway: potential mechanisms and clinical outcomes. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2022; 32 (3): 165–180. DOI: 10.18176/jiaci.0823.
 56. Agache I., Beltran J., Akdis C. et al. Efficacy and safety of treatment with biologicals (Benralizumab, Dupilumab, Mepolizumab, Omalizumab and Reslizumab) for severe eosinophilic asthma. A systematic review for the EAACI guidelines – recommendations on the use of biologicals in severe asthma. *Allergy.* 2020; 75 (5): 1023–1042. DOI: 10.1111/all.14221.
 57. Valent P., Klion A.D., Roufosse F. et al. Proposed refined diagnostic criteria and classification of eosinophil disorders and related syndromes. *Allergy.* 2023; 78 (1): 47–59. DOI: 10.1111/all.15544.
 58. Loewenthal L., Menzies-Gow A. FeNO in asthma. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2022; 43 (5): 635–645. DOI: 10.1055/s-0042-1743290.
 59. Alizadeh Z., Mortaz E., Adcock I., Moin M. Role of epigenetics in the pathogenesis of asthma. *Iran. J. Allergy Asthma Immunol.* 2017; 16 (2): 82–91. Available at: <https://ijaai.tums.ac.ir/index.php/ijaai/article/view/975/718>
 60. Moore L.D., Le T., Fan G. DNA methylation and its basic function. *Neuropsychopharmacology.* 2013; 38 (1): 23–38. DOI: 10.1038/npp.2012.112.
 61. Šestáková Š., Šálek C., Remešová H. DNA methylation validation methods: a coherent review with practical comparison. *Biol. Proced. Online.* 2019; 21: 19. DOI: 10.1186/s12575-019-0107-z.
 62. Tiwari D., Gupta P. Nuclear receptors in asthma: empowering classical molecules against a contemporary ailment. *Front. Immunol.* 2021; 11: 594433. DOI: 10.3389/fimmu.2020.594433.
 63. Wiecefinska J., Kacprzak D., Pospiech K. et al. The whole-genome expression analysis of peripheral blood mononuclear cells from aspirin sensitive asthmatics versus aspirin tolerant patients and healthy donors after in vitro aspirin challenge. *Respir. Res.* 2015; 16: 147. DOI: 10.1186/s12931-015-0305-4.
 64. Christmas P., Weber B.M., McKee M. et al. Membrane localization and topology of leukotriene C4 synthase. *J. Biol. Chem.* 2002; 277 (32): 28902–28908. DOI: 10.1074/jbc.M203074200.
 65. Rådmark O., Samuelsson B. 5-Lipoxygenase: mechanisms of regulation. *J. Lipid Res.* 2009; (50, Suppl.): S40–45. DOI: 10.1194/jlr.R800062-JLR200.
 66. Mandal A.K., Jones P.B., Bair A.M. et al. The nuclear membrane organization of leukotriene synthesis. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 2008; 105 (51): 20434–20439. DOI: 10.1073/pnas.0808211106.
 67. Dominas C., Gadkaree S., Maxfield A.Z. et al. Aspirin-exacerbated respiratory disease: a review. *Laryngoscope Investigative Otolaryngol.* 2020; 5 (3): 360–367. DOI: 10.1002/lio2.387.
 68. Dahlin A., Weiss S.T. Genetic and epigenetic components of aspirin-exacerbated respiratory disease. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2016; 36 (4): 765–789. DOI: 10.1016/j.iac.2016.06.010.
 69. Kanaoka Y., Boyce J.A. Cysteinyl leukotrienes and their receptors; emerging concepts. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2014; 6 (4): 288–295. DOI: 10.4168/aa.2014.6.4.288.

Поступила: 07.05.24
Принята к печати: 29.05.24

References

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2023. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/05/GINA-2023-Full-Report-2023-WMS.pdf> [Accessed: January 10, 2024].
2. Ministry of Health of the Russian Federation [Guidelines. Bronchial asthma]. 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/359_2 [Accessed: January 10, 2024] (in Russian).
3. Khaitov R.M., Shilovskiy I.P. [Anti-cytokine therapy of allergic diseases: molecular immunological mechanisms and clinical foundations]. Moscow: Media Sfera; 2021 (in Russian).

4. Ray A., Raundhal M., Oriss T.B. et al. Current concepts of severe asthma. *J. Clin. Investigation*. 2016; 126 (7): 2394–2403. DOI: 10.1172/jci84144.
5. Brusselle G.G., Maes T., Bracke K.R. Eosinophils in the spotlight: Eosinophilic airway inflammation in nonallergic asthma. *Nat. Med.* 2013; 19 (8): 977–979. DOI: 10.1038/nm.3300.
6. Kurbacheva O.M., Dyneva M.E., Shilovskiy I.P. et al. [Pathogenetic molecular mechanisms of chronic rhinosinusitis with nasal polyps associated with asthma]. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (1): 7–19. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-1-7-19 (in Russian).
7. Buhl R., Humbert M., Bjermer L. et al. Severe eosinophilic asthma: a roadmap to consensus. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (5): 1700634. DOI: 10.1183/13993003.00634-2017.
8. Potaczek D.P., Trąd G., Sanak M. et al. Local and systemic production of pro-inflammatory eicosanoids is inversely related to sensitization to aeroallergens in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J. Personalized Med.* 2022; 12 (3): 447. DOI: 10.3390/jpm12030447.
9. Nair P., Prabhavalkar K.S. Neutrophilic asthma and potentially related target therapies. *Curr. Drug Targets*. 2020; 21 (4): 374–388. DOI: 10.2174/1389450120666191011162526.
10. Shilovskiy I.P., Eroshkina D.V., Babakhin A.A., Khaitov M.R. [Anti-cytokine therapy of allergic asthma]. *Molekulyarnaya biologiya*. 2017; 51 (1): 3–17. DOI: 10.7868/S0026898416060197 (in Russian).
11. Agache I., Akdis C.A., Akdis M. et al. EAACI biologicals guidelines – recommendations for severe asthma. *Allergy*. 2021; 76 (1): 14–44. DOI: 10.1111/all.14425.
12. Sardon-Prado O., Diaz-Garcia C., Corcuera-Elosegui P. et al. Severe asthma and biological therapies: now and the future. *J. Clin. Med.* 2023; 12 (18): 5846. DOI: 10.3390/jcm12185846.
13. Rogers L., Jesenak M., Bjermer L. et al. Biologics in severe asthma: a pragmatic approach for choosing the right treatment for the right patient. *Respir. Med.* 2023; 218: 107414. DOI: 10.1016/j.rmed.2023.107414.
14. Humbert M., Beasley R., Ayres J. et al. Benefits of Omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy*. 2005; 60 (3): 309–316. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2004.00772.x.
15. Castro M., Corren J., Pavord I.D. et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378 (26): 2486–2496. DOI: 10.1056/NEJMoa1804092.
16. Rabe K.F., Nair P., Brusselle G. et al. Efficacy and safety of Dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378 (26): 2475–2485. DOI: 10.1056/NEJMoa1804093.
17. Ortega H.G., Liu M.C., Pavord I.D. et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371 (13): 1198–1207. DOI: 10.1056/NEJMoa1403290.
18. Chupp G.L., Bradford E.S., Albers F.C. et al. Efficacy of Mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multi-centre, phase 3b trial. *Lancet Respir. Med.* 2017; 5 (5): 390–400. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30125-X.
19. Bel E.H., Wenzel S.E., Thompson P.J. et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of Mepolizumab in eosinophilic asthma. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371 (13): 1189–1197. DOI: 10.1056/NEJMoa1403291.
20. Castro M., Zangrilli J., Wechsler M.E. et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir. Med.* 2015; 3 (5): 355–366. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00042-9.
21. Bleeker E.R., FitzGerald J.M., Chanez P. et al. Efficacy and safety of Benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016; 388 (10056): 2115–2127. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31324-1.
22. FitzGerald J.M., Bleeker E.R., Nair P. et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016; 388 (10056): 2128–2141. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31322-8.
23. Nair P., Wenzel S., Rabe K.F. et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of Benralizumab in severe asthma. *N. Engl. J. Med.* 2017; 376 (25): 2448–2458. DOI: 10.1056/NEJMoa1703501.
24. Menzies-Gow A., Corren J., Bourdin A. et al. Tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. *N. Engl. J. Med.* 2021; 384 (19): 1800–1809. DOI: 10.1056/NEJMoa2034975.
25. Wechsler M.E., Menzies-Gow A., Brightling C.E. et al. Evaluation of the oral corticosteroid-sparing effect of Tezepelumab in adults with oral corticosteroid-dependent asthma (SOURCE): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Respir. Med.* 2022; 10 (7): 650–660. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00537-3.
26. Strunk R.C., Bloomberg G.R. Omalizumab for asthma. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354 (25): 2689–2695. DOI: 10.1056/NEJMct055184.
27. Prussin C., Griffith D.T., Boesel K.M. et al. Omalizumab treatment downregulates dendritic cell Fc ϵ RI expression. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 112 (6): 1147–1154. DOI: 10.1016/j.jaci.2003.10.003.
28. Djukanović R., Wilson S.J., Kraft M. et al. Effects of treatment with anti-immunoglobulin E antibody omalizumab on airway inflammation in allergic asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170 (6): 583–593. DOI: 10.1164/rccm.200312-1651OC.
29. Busse W., Corren J., Lanier B.Q. et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 108 (2): 184–190. DOI: 10.1067/mai.2001.117880.
30. Rodrigo G.J., Neffen H., Castro-Rodriguez J.A. Efficacy and safety of subcutaneous Omalizumab vs placebo as add-on therapy to corticosteroids for children and adults with asthma: a systematic review. *Chest*. 2011; 139 (1): 28–35. DOI: 10.1378/chest.10-1194.
31. Deschildre A., Marguet C., Salleron J. et al. Add-on Omalizumab in children with severe allergic asthma: a 1-year real life survey. *Eur. Respir. J.* 2013; 42 (5): 1224–1233. DOI: 10.1183/09031936.00149812.
32. Nair P. Anti-interleukin-5 monoclonal antibody to treat severe eosinophilic asthma. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371 (13): 1249–1251. DOI: 10.1056/NEJMe1408614.
33. Nair P., Pizzichini M.M., Kjarsgaard M. et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360 (10): 985–993. DOI: 10.1056/NEJMoa0805435.
34. Albers F.C., Papi A., Taillé C. et al. Mepolizumab reduces exacerbations in patients with severe eosinophilic asthma, irrespective of body weight/body mass index: meta-analysis of MENSA and MUSCA. *Respir. Res.* 2019; 20 (1): 169. DOI: 10.1186/s12931-019-1134-7.
35. Khurana S., Brusselle G.G., Bel E.H. et al. Long-term safety and clinical benefit of Mepolizumab in patients with the most severe eosinophilic asthma: the COSMEX study. *Clin. Ther.* 2019; 41 (10): 2041–2056. DOI: 10.1016/j.clinthera.2019.07.007.
36. Lugogo N., Domingo C., Chanez P. et al. Long-term efficacy and safety of Mepolizumab in patients with severe eosinophilic asthma: a multi-center, open-label, phase IIIb study. *Clin. Ther.* 2016; 38 (9): 2058–2070.e1. DOI: 10.1016/j.clinthera.2016.07.010.
37. Han J.K., Bachert C., Fokkens W. et al. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir. Med.* 2021; 9 (10): 1141–1153. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00097-7.
38. Roufosse F., Kahn J.E., Rothenberg M.E. et al. Efficacy and safety of Mepolizumab in hypereosinophilic syndrome: a phase III, randomised, placebo-controlled trial. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 146 (6): 1397–1405. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.08.037.
39. Wechsler M.E., Akuthota P., Jaune D. et al. Mepolizumab or placebo for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *N. Engl. J. Med.* 2017; 376 (20): 1921–1932. DOI: 10.1056/NEJMoa1702079.
40. Castro M., Mathur S., Hargreave F. et al. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184 (10): 1125–1132. DOI: 10.1164/rccm.201103-0396OC.
41. Corren J., Weinstein S., Janka L. Phase 3 study of Reslizumab in patients with poorly controlled asthma: effects across a broad range of eosinophil counts. *Chest*. 2016; 150 (4): 799–810. DOI: 10.1016/j.chest.2016.03.018.
42. Bjermer L., Lemiere C., Maspero J. et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil levels: a randomized phase 3 study. *Chest*. 2016; 150 (4): 789–798. DOI: 10.1016/j.chest.2016.03.032.

43. Bourdin A., Shaw D., Menzies-Gow A. et al. Two-year integrated steroid-sparing analysis and safety of Benralizumab for severe asthma. *J. Asthma*. 2021; 58 (4): 514–522. DOI: 10.1080/02770903.2019.1705333.
44. Nair P., Wenzel S., Rabe K.F. et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of Benralizumab in severe asthma. *N. Engl. J. Med.* 2017; 376 (25): 2448–2458. DOI: 10.1056/NEJMoa1703501.
45. Cottu A., Groh M., Desaintjean C. et al. Benralizumab for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Ann. Rheum. Dis.* 2023; 82 (12): 1580–1586. DOI: 10.1136/ard-2023-224624.
46. Kuang F.L., Legrand F., Makiya M. et al. Benralizumab for PDG-FRA-negative hypereosinophilic syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2019; 380 (14): 1336–1346. DOI: 10.1056/NEJMoa1812185.
47. Kurbacheva O.M., Dyneva M.E., Ilina N.I. [Dupilumab: basic aspects and applications to T2-mediated diseases]. *Meditsinskiy sovet*. 2021; (16): 186–196. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-16-186-196 (in Russian).
48. Dyneva M.E., Aminova G.E., Kurbacheva O., Ilina N.I. [Dupilumab: new opportunities for the treatment of asthma and chronic rhinosinusitis with nasal polyps]. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal*. 2021; 18 (1): 18–31. DOI: 10.36691/RJA1408 (in Russian).
49. Tozawa H., Kanki Y., Suehiro J. et al. Genome-wide approaches reveal functional interleukin-4-inducible STAT6 binding to the vascular cell adhesion molecule 1 promoter. *Mol. Cell. Biol.* 2011; 31 (11): 2196–2209. DOI: 10.1128/MCB.01430-10.
50. Barthel S.R., Johansson M.W., McNamee D.M., Mosher D.F. Roles of integrin activation in eosinophil function and the eosinophilic inflammation of asthma. *J. Leukoc. Biol.* 2008; 83 (1): 1–12. DOI: 10.1189/jlb.0607344.
51. Koskeridis F., Evangelou E., Ntzani E.E. et al. Treatment with Dupilumab in patients with atopic dermatitis: systematic review and meta-analysis. *J. Cutaneous Med. Surgery*. 2022; 26 (6): 613–621. DOI: 10.1177/12034754221130969.
52. Dellon E.S., Rothenberg M.E., Collins M.H. et al. Dupilumab in adults and adolescents with eosinophilic esophagitis. *N. Engl. J. Med.* 2022; 387 (25): 2317–2330. DOI: 10.1056/NEJMoa2205982.
53. Yosipovitch G., Mollanazar N., Ständer S. et al. Dupilumab in patients with prurigo nodularis: two randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trials. *Nat. Med.* 2023; 29 (5): 1180–1190. DOI: 10.1038/s41591-023-02320-9.
54. Bachert C., Han J.K., Desrosiers M. et al. Efficacy and safety of Dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet*. 2019; 394 (10209): 1638–1650. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31881-1.
55. Olaguibel J.M., Sastre J., Rodríguez J.M., Del Pozo V. Eosinophilia induced by blocking the IL-4/IL-13 pathway: potential mechanisms and clinical outcomes. *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.* 2022; 32 (3): 165–180. DOI: 10.18176/jiaci.0823.
56. Agache I., Beltran J., Akdis C. et al. Efficacy and safety of treatment with biologicals (Benralizumab, Dupilumab, Mepolizumab, Omalizumab and Reslizumab) for severe eosinophilic asthma. A systematic review for the EAACI guidelines – recommendations on the use of biologicals in severe asthma. *Allergy*. 2020; 75 (5): 1023–1042. DOI: 10.1111/all.14221.
57. Valent P., Klion A.D., Roufosse F. et al. Proposed refined diagnostic criteria and classification of eosinophil disorders and related syndromes. *Allergy*. 2023; 78 (1): 47–59. DOI: 10.1111/all.15544.
58. Loewenthal L., Menzies-Gow A. FeNO in asthma. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2022; 43 (5): 635–645. DOI: 10.1055/s-0042-1743290.
59. Alizadeh Z., Mortaz E., Adcock I., Moin M. Role of epigenetics in the pathogenesis of asthma. *Iran. J. Allergy Asthma Immunol.* 2017; 16 (2): 82–91. Available at: <https://ijaai.tums.ac.ir/index.php/ijaai/article/view/975/718>
60. Moore L.D., Le T., Fan G. DNA methylation and its basic function. *Neuropsychopharmacology*. 2013; 38 (1): 23–38. DOI: 10.1038/npp.2012.112.
61. Šestáková Š., Šálek C., Remešová H. DNA methylation validation methods: a coherent review with practical comparison. *Biol. Proced. Online*. 2019; 21: 19. DOI: 10.1186/s12575-019-0107-z.
62. Tiwari D., Gupta P. Nuclear receptors in asthma: empowering classical molecules against a contemporary ailment. *Front. Immunol.* 2021; 11: 594433. DOI: 10.3389/fimmu.2020.594433.
63. Wiecefinska J., Kacprzak D., Pospiech K. et al. The whole-genome expression analysis of peripheral blood mononuclear cells from aspirin sensitive asthmatics versus aspirin tolerant patients and healthy donors after in vitro aspirin challenge. *Respir. Res.* 2015; 16: 147. DOI: 10.1186/s12931-015-0305-4.
64. Christmas P., Weber B.M., McKee M. et al. Membrane localization and topology of leukotriene C4 synthase. *J. Biol. Chem.* 2002; 277 (32): 28902–28908. DOI: 10.1074/jbc.M203074200.
65. Rådmark O., Samuelsson B. 5-Lipoxygenase: mechanisms of regulation. *J. Lipid Res.* 2009; (50, Suppl.): S40–45. DOI: 10.1194/jlr.R800062-JLR200.
66. Mandal A.K., Jones P.B., Bair A.M. et al. The nuclear membrane organization of leukotriene synthesis. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. 2008; 105 (51): 20434–20439. DOI: 10.1073/pnas.0808211106.
67. Dominas C., Gadkaree S., Maxfield A.Z. et al. Aspirin-exacerbated respiratory disease: a review. *Laryngoscope Investigative Otolaryngol.* 2020; 5 (3): 360–367. DOI: 10.1002/liv.2.387.
68. Dahlin A., Weiss S.T. Genetic and epigenetic components of aspirin-exacerbated respiratory disease. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2016; 36 (4): 765–789. DOI: 10.1016/j.iac.2016.06.010.
69. Kanaoka Y., Boyce J.A. Cysteinyl leukotrienes and their receptors; emerging concepts. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2014; 6 (4): 288–295. DOI: 10.4168/aair.2014.6.4.288.

Received: May 07, 2024

Accepted for publication: May 29, 2024

Информация об авторах / Authors Information

Павлова Ксения Сергеевна — к. м. н., врач-аллерголог, ведущий научный сотрудник отделения бронхиальной астмы Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр «Институт иммунологии»» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (499) 311-67-78; e-mail: ksenimedical@gmail.com (SPIN: 7593-0838; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4164-4094>)

Ksenia S. Pavlova, Candidate of Medicine, Allergist, Leading Researcher, Asthma Department, National Research Center – Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia; tel.: (499) 311-67-78; e-mail: ksenimedical@gmail.com (SPIN: 7593-0838; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4164-4094>)

Тимошенко Дарья Олеговна — м. н. с. отделения бронхиальной астмы Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр «Институт иммунологии»» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (499) 311-67-78; e-mail: d.o.timoshenko@gmail.com (SPIN: 2714-0906; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7585-1390>)

Daria O. Timoshenko, Junior Researcher, Department of Bronchial Asthma, National Research Center – Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia; tel.: (499) 311-67-78; e-mail: d.o.timoshenko@gmail.com (SPIN: 2714-0906; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7585-1390>)

Осокин Андрей Александрович — студент медико-биологического факультета Федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел. (966) 129-74-28; e-mail: unicum289@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-2092-515X>)

Andrey A. Osokin, Student, Faculty of Medicine and Biology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (966) 129-74-28; e-mail: unicum289@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-2092-515X>)

Кюфиади Илья Андреевич — д. б. н., профессор Российской академии наук, заведующий лабораторией молекулярной иммуногенетики Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр «Институт иммунологии»» Федерального медико-биологического агентства; профессор кафедры иммунологии медико-биологического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени

Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 311-67-78; e-mail: kofiadi@mail.ru (SPIN: 5730-0925; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9280-8282>)

Цуя А. Kofiadi, Doctor of Biology, Professor of the Russian Academy of Sciences; Head of the Laboratory of Molecular Immunogenetics, National Research Center – Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia; Professor, Department of Immunology, Faculty of Biomedicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (499) 311-67-78; e-mail: kofiadi@mail.ru (SPIN: 5730-0925; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9280-8282>)

Курбачева Оксана Михайловна — д. м. н., профессор, заведующая отделением бронхиальной астмы Федерального государственного бюджетного

учреждения «Государственный научный центр “Институт иммунологии”» Федерального медико-биологического агентства; доцент кафедры клинической аллергологии и иммунологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 311-67-78; e-mail: kurbacheva@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3250-0694>)

Oksana M. Kurbacheva, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Bronchial Asthma, National Research Center – Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia; Associate Professor, Department of Clinical Allergology and Immunology, Federal state budgetary educational institution of higher education “Russian University of Medicine” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (499) 311-67-78; e-mail: kurbacheva@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3250-0694>)

Участие авторов

Павлова К.С., Тимошенко Д.О., Осокин А.А. — поиск и анализ литературных источников, написание текста статьи и подготовка к рукописи к публикации

Кофиади И.А., Курбачева О.М. — анализ литературных данных, редактирование рукописи

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).

Authors Contribution

Pavlova K.S., Timoshenko D.O., Osokin A.A. — search and analysis of the literature, writing the text and its preparation for publication

Kofiadi I.A., Kurbacheva O.M. — analysis of the literature and editing the article

The authors declare their authorship to be in compliance with the international ICMJE criteria. Both authors equally participated in the preparation of the publication: developing the concept of the article, obtaining and analyzing factual data, writing and editing the text of the article, checking and approving the text of the article.