

ЭВОЛЮЦИЯ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ О РОЛИ ХРОНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ КАК КЛЮЧЕВОГО ЗВЕНА В ПАТОГЕНЕЗЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

ХАКИМОВА МИЛЮША РАШИТОВНА, ORCID ID: 0000-0002-3533-2596; SCOPUS Author ID: 57220855607; Researcher ID: GNW-3481-2022; RSCI Author ID: 1158851; аспирант кафедры клинической иммунологии с аллергологией ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 420012, Россия, г.Казань, ул. Бутлерова 49; e-mail: mileushe7@gmail.com

Реферат. Введение. Бронхиальная астма рассматривается как гетерогенное заболевание. В настоящее время установлены патофизиологические механизмы развития хронического воспаления в дыхательных путях, однако история формирования взглядов на патогенез бронхиальной астмы представляет особый интерес. **Цель.** На основе изучения литературных данных выделить ключевые этапы формирования современного представления об этиологии и патогенезе бронхиальной астмы. **Материалы и методы исследования.** Проведен поиск и анализ публикаций в базе данных PubMed и eLibrary.ru за период с 1900 по 2022 гг. с использованием ключевых слов «бронхиальная астма», «история», «патогенез», «эозинофильное воспаление», «эндотипы», «биомаркеры», «врожденные лимфоидные клетки» и «Th2-лимфоциты». **Результаты и их обсуждение.** Механизмы развития бронхиальной астмы интересовали ученых с античных времен. Слово «астма» имеет греческое происхождение, которое означает «затрудненное дыхание» и «удушьё». В Средневековье наука имела схоластический характер, поэтому изучение астмы основывалось лишь на наблюдательных исследованиях, и труды Гиппократов и Галена считались неопровержимыми. В последующем, в период Нового времени, наблюдательные исследования были подкреплены экспериментами, что дало возможность изучить патогенез заболевания. Начиная с XX в. внимание ученых переключается на изучение роли наследственности, сенсибилизации и механизмов воспаления в дыхательных путях у пациентов с бронхиальной астмой, что в дальнейшем привело к выделению фенотипов и эндотипов. На современном этапе понимание механизмов воспаления на молекулярном уровне явилось основой для создания и внедрения в клиническую практику персонализированной терапии бронхиальной астмы. **Заключение.** Таким образом, накопленный опыт клинического наблюдения и экспериментальные исследования нашли отражение в современных взглядах на патогенез бронхиальной астмы и тесно связаны с созданием генно-инженерных биологических препаратов для лечения заболевания. Работа выполнена в рамках гранта ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России N2/22-10 от 02.08.2022 г.

Ключевые слова: бронхиальная астма, история, патогенез, эозинофильное воспаление, биомаркеры

Для ссылки: Хакимова М.Р. Эволюция представлений о роли хронического воспаления как ключевого звена в патогенезе бронхиальной астмы // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, вып. 3. – С.97-105. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(3).97-105.

EVOLUTION OF UNDERSTANDING THE ROLE OF CHRONIC INFLAMMATION AS A KEY ELEMENT IN ASTHMA PATHOGENESIS

ХАКИМОВА МИЛЮША Р., ORCID ID: 0000-0002-3533-2596; SCOPUS Author ID: 57220855607; Researcher ID: GNW-3481-2022; RSCI Author ID: 1158851; postgraduate student of the Department of Clinical Immunology and Allergology of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov Str., 49; e-mail: mileushe7@gmail.com

Abstract. Introduction. Asthma is considered as a heterogeneous disease. Recently, the pathophysiological mechanisms of chronic airway inflammation development have been established. However, the evolution of understanding the asthma pathogenesis is a matter of great interest. **Aim.** Based on literature review, our aim was to provide the key milestones in the formation of modern understandings in asthma etiology and pathogenesis. **Material and methods.** We searched across PubMed and eLibrary.ru databases to identify articles published in 1900-2022, using the keywords 'bronchial asthma', 'history', 'pathogenesis', 'eosinophilic inflammation', 'endotypes', 'biomarkers', 'innate lymphoid cells' and 'Th2 lymphocytes'. **Results and discussion.** Since ancient times scientists were interested in the mechanisms of asthma development. 'Asthma' derived from Greek word that means 'shortness of breath' and 'suffocation'. In the Middle Ages, science was scholasticism oriented, so the understandings of asthma were based only on observational studies, and the works of Hippocrates and Galen were considered irrefutable. Subsequently, in Modern times observational studies were supported by experiments and that gave the opportunity to study the asthma pathogenesis. Since the 20th century studies on identifying the roles of heredity, sensitization and mechanisms of airway inflammation have flourished and that led to the identification of asthma endotypes and phenotypes. Recent trends in the understanding of pathogenesis at molecular levels provided a personalized approach to asthma treatment. **Conclusion.** Thus, accumulated clinical observational and experimental data gained new insights into asthma pathogenesis and led to the development of biologics for the management of asthma. This study was funded by grant from Kazan State Medical University N2/22-10 (02.08.2022).

Key words: bronchial asthma, history, pathogenesis, eosinophilic inflammation, biomarkers.

For reference: Khakimova MR. Evolution of understanding the role of chronic inflammation as a key element in asthma pathogenesis. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023; 16(3): 97-105.

DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(3).97-105.

Введение. Согласно современным международным и отечественным документам, бронхиальная астма (БА) рассматривается как гетерогенное заболевание, в основе патогенеза которого лежит хроническое воспаление в слизистой

дыхательных путей [1, 2]. Установлены различные патофизиологические механизмы, определяемые как эндотипы, которые в свою очередь, представляют собой основу фенотипа заболевания. Под фенотипом подразумеваются узнаваемые кластеры

демографических, клинических и/или патофизиологических характеристик БА [1]. Так, выделяют 5 фенотипов: аллергическую БА, неаллергическую БА, БА с поздним дебютом, БА у лиц с ожирением, БА с фиксированной обструкцией дыхательных путей [1, 2]. В историческом плане прорыв в понимании иммунологических основ БА произошел относительно недавно, что связано с открытием молекулярной структуры и функции иммуноглобулина E (IgE), механизмов иммунных реакций, клеток и молекул межклеточного взаимодействия - цитокинов.

Открытия в фундаментальной иммунологии неразрывно связаны с клинической практикой. Считается, что выделение фенотипов и эндотипов направлено на оптимизацию диагностики, лечения и профилактики заболевания [3]. В настоящее время изучение молекулярных основ хронического воспаления дыхательных путей позволило включить в программу лечения пациентов с БА генно-инженерные препараты (ГИБП).

Современные представления о механизмах развития БА основаны на наблюдениях и исследованиях, проведенных предшествующими поколениями врачей и ученых. В связи с этим изучение исторических аспектов является важным в понимании этиологии и патогенеза БА.

Цель. На основе изучения литературных данных выделить ключевые этапы формирования современного представления об этиологии и патогенезе БА.

Материалы и методы. Нами проведен поиск и анализ отечественных и зарубежных публикаций в базе данных PubMed и eLibrary.ru за период с 1900 по 2022 гг. с использованием ключевых слов «бронхиальная астма», «история», «патогенез», «эозинофильное воспаление», «эндотипы», «биомаркеры», «врожденные лимфоидные клетки» и «Th2-лимфоциты». В анализ было включено 60 опубликованных работ, в том числе обзоры и оригинальные статьи, посвященные изучению патогенетических особенностей формирования хронического воспаления у пациентов с БА.

Результаты и обсуждение.

Развитие представлений о патогенезе БА в период до XX в. Древний мир.

Астма в переводе с греческого языка означает «затрудненное дыхание», «удушье». Первое упоминание об астме встречается в поэме Гомера «Илиада», которая является одним из древних источников письменности Греции (X—VIII вв. до н. э.). Позже описание астмы было обнаружено в древнем китайском произведении «Нэй Цзин», известном как «Канон Желтого императора о внутреннем» (V-I вв. до н.э.), и служившем в течение двух тысячелетий основой для китайской медицины [4, 5].

Кроме того, развитие представления об астме как о заболевании тесно связано с именем древнегреческого врача Гиппократ, который упоминается в источниках как «отец» западной медицины [5]. Гиппократ использовал термин «астма» для обозначения «учащенного дыхания». В разделе

«О внутренних страданиях» сборника «Corpus Hippocraticum» (III в. до н.э.) астма охарактеризована как «пароксизмальный приступ», более тяжелый, чем простая одышка, отмечен спастический характер приступов, а среди причин их развития указаны «холод и сырость» [6].

Немаловажное значение в изучении астмы имели работы римского энциклопедиста Авла Корнелия Цельса (около 25 г. до н. э. - 25 г. н. э.), который предположил, что причиной «громкого и шумного выдоха» у страдающих астмой людей является сужение дыхательных путей. И, важно отметить, что им была создана классификация затруднённого дыхания с выделением трех степеней тяжести респираторных симптомов:

1) одышка - учащенное дыхание, особенно после бега или физических упражнений;

2) астма – нарушение дыхания без физической нагрузки;

3) ортопноэ – наиболее тяжёлая степень затрудненного дыхания, при которой пациент должен сидеть прямо, чтобы получить достаточно воздуха (принять вынужденное положение). Необходимо подчеркнуть, что предложенная ученым классификация использовалась в европейской медицине вплоть до XVIII в. [5].

В последующем, в начале нашей эры, древнегреческий врач Аретей Каппадокийский (80-130 гг. н.э.) впервые наиболее точно описал клинические характеристики приступов удушья при астме, подчеркивая значимость гиперреактивности бронхов в их развитии. При этом он связывал заболевание с легкими и неоднократно акцентировал внимание на опасность развития астматического статуса. Внимательное наблюдение за больными позволило ему выделить две формы астмы: сердечную, возникающую при незначительной физической нагрузке, и астму, возникающую при воздействии холодного и влажного воздуха [5, 7].

Интересным является факт, что Клавдий Гален (129-200 гг. н.э.), личный врач римского императора Марка Аврелия, не стал последователем Аретея Каппадокийского и не использовал предложенную им концепцию в своих трудах, принимая любое учащенное дыхание за клинические проявления астмы. Гален считал, что одной из причин возникновения астмы является «дискразия» жидкостей организма. Согласно его теории, «слизь из мозга стекает по трахее в легкие, где она затвердевает», приводя к развитию приступа астмы. Для подтверждения теории ученый проводил экспериментальные исследования по воспроизведению нарушения дыхания с целью изучения механизмов развития астмы: «Если перерезать спинной мозг на уровне III и IV позвонка, животное незамедлительно начинает испытывать тяжелое затруднение дыхания». Труды Галена доминировали в европейской медицине вплоть до Средневековья [5].

Средневековье.

В Средние века классические труды Гиппократ и Галена считались в Европе неоспоримыми. В то же время переводы трудов Галена явились мощ-

ным стимулом для изучения причин и механизмов развития астмы, что особенно заметно в арабской медицине [8]. Так, Ибн Сина (X-XI вв.) в «Каноне врачебной науки» описывал астму, как хроническое заболевание с «острыми приступами, наподобие приступов падучей и судорог». Ибн Сина предполагал, что причина заболевания локализуется в легких и «в примыкающих к ней областях», где «застревают густые соки» [9,10].

В XVI в. немецкий врач G. Agricola (1494-1555 гг.) на основе наблюдений установил связь между факторами окружающей среды и наличием респираторных симптомов, и возможно, первым сообщил о профессиональной астме. Он высказал предположение о том, что применение защитных масок для избегания вдыхания пыли поможет предотвратить развитие астмы у шахтеров [11].

Позднее итальянский врач и математик Джироламо Кардано (1511-1571 гг.) диагностировал и «вылечил» астму римско-католического архиепископа Джона Хэм-Илтона. Он внимательно наблюдал за ночными эпизодами затрудненного дыхания, которые возникали у епископа, и рекомендовал ему заменить перьевые одеяла и подстилки шелковым покрывалом и подушкой, набитой соломой. Вероятно, приступы удушья у епископа были связаны с сенсibilизацией к аллергену клеща домашней пыли и аллергену пера подушек. Однако несмотря на то, что элиминационные мероприятия оказались успешными, древнее понимание о патогенезе астмы с точки зрения накопления жидкостей еще сохранялось в XVI-XVII вв. Поэтому считается, что рекомендации Кардано по отказу от пуховых матрасов не являются предвестником более поздних теорий возникновения астмы, связанных с формированием сенсibilизации к различным аллергенам, в том числе группе бытовых аллергенов [5].

Фламандский физиолог и врач Van Helmont J.B. (1577-1644 гг.), критически относился к представлениям Галена, считая, что болезнь возникает в «легких, а не в голове». Кроме того, Van Helmont J.B. впервые предпринял попытку установить связь астмы с наследственной предрасположенностью на примере монаха, страдающего астмой, у которого мать и сестра также имели это заболевание [5].

Новое время.

Новое время характеризовалось индустриализацией, бурным развитием светской науки, становлением эксперимента как метода изучения природы и соединением математического метода с экспериментом [12, 13].

Значительный вклад в изучение астмы внес английский врач Сэр Джон Флойер (1649-1734 гг.): его «Трактат об астме» в настоящее время рассматривается как поворотный момент в истории изучения астмы. Ученый выдвинул гипотезу о том, что в основе болезни лежит сужение бронхов, а к факторам, вызывающим обострение заболевания (триггерам) отнес «сильную жару, мороз, дождь, любые излишества в пище», считая, что они могут способствовать «медленному кипению крови» [5].

В 1860 г. другой английский врач Н.Н. Salter (1823-1871) в своей книге «On Asthma. Its Pathology and Treatment» детально описал клиническую картину БА, отмечая, что «...ужасы астматического пароксизма намного превышают любую острую физическую боль...» [7]. Он охарактеризовал астму, как своеобразное «пароксизмальное диспноэ, обычно периодическое, с интервалами нормального дыхания между приступами» [14]. Важной заслугой ученого является предложенная им впервые классификация заболевания, согласно которой были выделены экзогенная и эндогенная астма. В качестве причин, приводящих к развитию заболевания, он называет «вдыхание частиц (перхоть животных и т.д.), воспаление дыхательных путей, нервно-рефлекторное влияние, влияние центральной нервной системы, нарушение состава крови» [7]. В книге даны удивительно точные иллюстрации измененных дыхательных путей и клеточного состава мокроты у пациентов с астмой за 30 лет до описания Р. Ehrlich эозинофилов [15].

Изучению этиологических факторов астмы посвятил свои работы английский врач Ch. Blackley, который в 1873 г. экспериментально доказал, что пыльца растений является причиной «сенной лихорадки» и «сенной астмы». Интересно, что Ch. Blackley страдал «сенной лихорадкой» и «сенной астмой». Разработав специальные ловушки для сбора пыльцы, ученый систематически наносил собранную пыльцу себе на кожные покровы, слизистые конъюнктив, полости носа, что приводило к развитию клинической картины заболевания. В современной аллергологии данные тесты называются провокационными и используются по показаниям для верификации диагноза [16].

Спустя 30 лет после выхода в свет работ Н.Н. Salter другой исследователь, W. Osler (1849-1919 гг.), описал связь между различными неспецифическими стимулами и «пароксизмальной дисфункцией дыхательных путей при астме», которая позже была названа как гиперреактивность бронхов. У пациентов с астмой W. Osler отмечал патологические изменения в дыхательных путях, связанные с воспалением: отек слизистых оболочек бронхов, слизь и наличие кристаллов Шарко-Лейдена [11]. В своей книге «Принципы и практика медицины» (1892 г.) для описания астмы W. Osler использовал следующую терминологию: «спазм мускулатуры бронхов», «отек слизистой оболочки бронхов», «особая форма воспаления бронхиолы», «семейная предрасположенность», «частое начало в детстве и продолжение до глубокой старости», «схожесть с сенной лихорадкой», «разнообразие обстоятельств, которое могут вызвать пароксизм - климат, сено, пыль, эмоции, диета, простудные заболевания» [15].

В это же время известный русский ученый С.П. Боткин предложил классифицировать астму как рефлекторную и катаральную (1887 г.), считая, что астма развивается под воздействием патологических импульсов нервной системы [6].

Параллельно теориям, возникавшим на основе наблюдательных исследований, в этот период появ-

ляются работы, в которых использовались лабораторные методы исследования. Так, в 1853 г. французский ученый Ж.М. Шарко, а позднее - немецкий врач Э.В. Лейден при проведении микроскопии образцов мокроты пациентов обнаружили бесцветные кристаллы [6]. Считалось, что кристаллы вызывают механическое раздражение слизистой бронхов, и это является причиной развития приступа удушья [9]. Идентификация кристаллов (кристаллов Шарко-Лейдена) как продуктов эозинофильных гранулоцитов произошла позднее, после открытия Р. Ehrlich (1854-1915 гг.) тетрабромфлуоресцеина (эозина) [5, 9]. В 1882 г. немецкий терапевт Н. Curschmann (1846-1910 гг.) описал свернутые в спираль фибриллы в мокроте у пациентов с бронхиальной астмой, названные впоследствии спиралями Куршмана. Позднее они были идентифицированы как эозинофильный катионный белок [5].

Таким образом, до начала XX в. изучение астмы базировалось в большей степени на клинических наблюдениях за пациентами, что позволило создать первые классификации с учетом предполагаемых этиологических факторов. По мере развития технических возможностей предпринимались попытки для изучения патогенетических механизмов развития БА и к началу XX в. сформировалось понятие о наличии хронического воспаления в дыхательных путях и гиперреактивности бронхов, которые легли в основу современного представления о патогенезе заболевания.

Развитие представлений о патогенезе БА в период с XX в. по настоящее время.

Итак, к началу XX в. сформировались концепции развития гиперчувствительности, аллергии, анафилаксии и их значения в патогенезе БА. Одной из первых работ в этом направлении является работа Wolf-Eisner (1906), который показал, что при введении солевого раствора пыльцы в конъюнктивальную полость у 86 из 90 пациентов с астмой возникли симптомы «сенной лихорадки» [17]. Auer и Lewis [18], а также - Anderson и Rosenau [19], проводя эксперименты на животных моделях анафилаксии при введении лошадиных сывороток, установили, что причиной смерти морских свинок при анафилаксии является сужение бронхов вследствие сокращения мышечных волокон.

На основании этих открытий Meltzer S.J. предположил, что пациенты с астмой sensibilizированы к определенному веществу, которое и вызывает приступ удушья. Однако данные для доказательства этой гипотезы в то время отсутствовали. Несмотря на это, утверждение Meltzer S.J. явилось основой для развития новых представлений об этиологии и патогенезе астмы. С этого момента астму перестали рассматривать как «невроз». Появились предположения об «аллергической идиосинкразии», при которой люди становились чувствительными к вдыхаемым, абсорбирующимся и поглощаемым «астмогенным» факторам. Эта теория основывалась на сочетании у некоторых пациентов «сенной лихорадки» и астмы, из чего можно было сделать вывод о том, что белки растительно-

го происхождения могут быть причиной развития астмы [17].

Этиологические факторы астмы изучали американские исследователи I.Ch. Walker (1883–1950 гг.) и F. Rackemann (1887–1973 гг.). Так, I.Ch. Walker при проведении кожных тестов с белками животного, растительного, пищевого и бактериального происхождения получил положительные результаты у пациентов с астмой (1916 г.). При этом было отмечено, что не все пациенты реагировали на указанные агенты. Данный факт явился обоснованием для разработки классификации, основанной на спектре сенсibilизации. Одновременно F. Rackemann по результатам исследования пришел к выводу, что доказать аллергическое происхождение астмы не всегда представляется возможным. В статье «Клиническое исследование 150 случаев бронхиальной астмы» (1918 г.) выделил 2 варианта астмы: экзогенную (extrinsic-аллергическая), которая наиболее часто встречается в детском возрасте и является наследственной, и эндогенную (intrinsic-неаллергическая), характеризующуюся развитием у взрослых, тяжелым течением и недостаточным ответом на проводимую терапию [16].

В 1919 г. американский врач Ramirez описал клинический случай развития приступа удушья во время прогулки верхом у пациента с апластической анемией после гемотрансфузии от донора, страдавшего аллергией «на лошадей». В опубликованном отчете об этом клиническом случае Ramirez высказал предположение о возможности «передачи аллергии к лошадям» через кровь sensibilizированного человека, что может вызывать приступ удушья [20].

Вскоре ученые Prausnitz и Küstner продемонстрировали необычный тест (1921 г.): Prausnitz внутрикожно была введена сыворотка крови Küstner, у которого наблюдалась клинически значимая sensibilизация к аллергену рыбы. После нанесения антигена рыбы на участки введения сыворотки возникла немедленная реакция. Описанный тест, выявляющий наличие «сывороточного фактора», ответственного за развитие немедленной реакции гиперчувствительности, был назван тестом Праусница-Кюстнера.

В 1925 г. Cossa и Growe провели обширное исследование «sensibilizующего фактора», полученного из сыворотки пациентов с «сенной лихорадкой», связанной с амброзией, и назвали его «атопическим реагином» [21]. Однако исследования, направленные на выявление природы «реагина» в течение следующих 45 лет, оставались безуспешными. Несмотря на это, в 1963 г. Philip Gell и Robin Coombs в книге «Clinical aspects of immunology» представили классификацию реакций гиперчувствительности. Гиперчувствительность I типа была определена как анафилактическая или реагин-зависимая реакция, однако в то время отсутствовали данные о наличии специфических антител, относящихся к IgE [22, 23]. И только в 1967 г. K. Ishizaka и T. Ishizaka открыли и описали новый класс антител, получив его из сыворотки челове-

ка, сенсibilизированного к амброзии. Более того, они продемонстрировали, что связывание антигена с IgE на поверхности тучных клеток и базофилов запускает процесс их дегрануляции. Параллельно шведские исследователи Hans Bennich и S.G.O. Johansson выделили IgE у пациента с множественной миеломой. Кроме того, ученые выявили, что данный компонент в небольших количествах может присутствовать в сыворотке крови у здоровых людей, а у пациентов с аллергическими заболеваниями, в том числе с астмой - в больших количествах [20,21]. Независимо от них английский ученый D.R. Stanworth открыл это же вещество в сыворотке крови пациентов с миеломой [24].

Результатом исследований явилось решение Международного справочного центра по иммуноглобулинам Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) об утверждении открытия пятого класса иммуноглобулина E, принятое на конференции (World Health Organization International Reference Center for Immunoglobulins conference) в Лозанне (Швейцария) в феврале 1968 г. [20,21].

Немаловажный вклад в изучение БА внесли и отечественные ученые. В 1969 г. А.Д. Адо и П.К. Булатов сформулировали определение БА: «Бронхиальная астма - самостоятельное, хроническое, повторно рецидивирующее заболевание инфекционной или неинфекционной (атопической) этиологии, обязательным патогенетическим механизмом которого является сенсibilизация, а основным (обязательным) клиническим признаком - приступ удушья вследствие бронхоспазма, гиперсекреции и отека слизистой оболочки бронхов» [25]. В это же время другой отечественный ученый Г.Б. Федосеев выделил клинико-патогенетических варианты течения БА (1977 г.): атопический, инфекционно-зависимый, стероидозависимый, аутоиммунный, дисгормональный, дизовариальный, холинергический, нервно-психический, аспириновый варианты и астму физического усилия [26].

Таким образом, в 1960-1970 гг. на первый план выходит аллергическая теория патогенеза БА, согласно которой причиной развития заболевания считалась аллергия на агенты неинфекционного характера (аллергены) и инфекционные возбудители («инфекционная аллергия») [6].

В это же время возрастает интерес к клеточным факторам, участвующим в иммунном ответе, в частности, исследования были направлены на изучение функциональных характеристик Т-лимфоцитов, что в последующем легло в основу создания концепции дихотомии Т-хелперов [11, 27]. Изучение биопсийных образцов тканей при проведении бронхоскопии у пациентов с БА выявило преобладание Т-хелперов 2 типа (Th2-лимфоцитов) и эозинофилов [11, 28]. Было показано, что особенностью Th2-лимфоцитов является синтез и секреция цитокинов (IL-4, IL-5, IL-13), которые играют ключевую роль в развитии эозинофильного воспаления в дыхательных путях. Известно, что IL-4 оказывает влияние на переключение синтеза IgM на IgE и дифференцировку Т-лимфоцитов [29]. Наряду с этим,

IL-5 способствует дифференцировке, миграции и выживанию эозинофилов [30, 31]. Другой цитокин, IL-13, косвенно влияет на формирование эозинофильного воспаления за счет индукции экспрессии молекул хемокинов (эотаксин-1) [32].

Таким образом, накопление результатов исследований в отношении патогенетических механизмов, клинических особенностей БА явилось основанием для создания в 1993 г. ВОЗ совместно с Национальным институтом сердца, легких и крови рабочей группы Global Initiative for Asthma (GINA), задачей которой явилось обобщение результатов современных исследований по патогенезу, методам диагностики, внедрению новых методов лечения и профилактики заболевания, основанных на принципах доказательной медицины и которые могут быть рекомендованы к применению в реальной клинической практике [1].

В первой версии документа GINA (1995 г.) было представлено подробное описание патогенеза БА и отмечено, что БА может быть классифицирована по этиологии, степени тяжести и паттерну ограничения воздушного потока. Кроме того, упоминается роль аэрополлютантов в развитии обострений БА [33].

В дальнейшем исследования, направленные на изучение патогенеза БА продолжались. В 1999 г. S.E. Wenzel с группой ученых, изучая ткани пациентов с БА, полученные при помощи эндобронхиальной биопсии, впервые предприняли попытку выделить два субтипа заболевания, приняв во внимание присутствие эозинофилов. Впоследствии это привело к выделению субтипов БА: Th2-high (эозинофильный) и Th2-low (неэозинофильный) [34, 35].

Одновременно с изучением клеточной основы воспаления проводился кластерный анализ с целью определения фенотипов БА, который учитывает множество переменных и позволяют детально охарактеризовать отдельные фенотипы БА. Так, результаты исследований, выполненных P. Haldar и соавт. [36], а также W.C. Moog и соавт. [37], с учетом различных параметров явились основой для современной классификации фенотипов БА.

Вместе с тем исследования других ученых под руководством J.L. Simpson, которые помимо эозинофилов в мокроте обнаружили и другие клетки, положили начало для развития новых представлений о патогенезе формирования воспаления при БА. Так, наряду с эозинофильным воспалением, стали выделять нейтрофильный и малогранулоцитарный типы воспаления [38].

В начале 2000 г. было выдвинуто предположение о том, что в развитие эозинофильного воспаления вовлечены не только клетки адаптивного иммунитета, но и ранее не известные врожденные лимфоидные клетки (ILC), которые не экспрессируют Т-клеточный рецептор и относятся к врожденному иммунитету [39, 40]. В настоящее время выделяют 4 субпопуляции ILC (ILC1, ILC2, ILC3, ILC регуляторные). ILC1 под воздействием IL-12, IL-15 и IL-1 синтезируют IFN- γ и TNF- α и участвуют в противовирусной и противобактериальной защите [41, 42]. Напротив, ILC3 играет роль в защите от внекле-

точных патогенов, синтезируя при этом IL-17 и IL-22 [43]. В свою очередь, регуляторные ILC продуцируют IL-10, ингибируя ILC3 и ILC1 [44].

В 2010 г. появились публикации, в которых были описаны ILC2 у мышей [45,46,47]. Известно, что ILC2 развиваются из общих лимфоидных предшественников, которые в свою очередь дифференцируются в общие предшественники ILC. Установлено, что ILC2 не несут линейных клеточных маркеров [48]. ILC2 локализуются в слизистых и в собственной пластинке слизистой дыхательных путей и кишечника и способны к миграции под воздействием хемокинов. На животных моделях аллергического фенотипа астмы показано, что ILC2 синтезируют IL-5 и IL-13 при воздействии IL-33, IL-25 и TSLP (тимический стромальный лимфопоэтин) [48, 49].

В различных исследованиях отмечается повышение содержания ILC2 в крови и бронхоальвеолярном лаваже пациентов с аллергическим фенотипом БА по сравнению со здоровыми лицами из контрольной группы [49,50]. При этом выявляется наличие корреляции между содержанием ILC2 и эозинофилов в мокроте и периферической крови [51]. Таким образом, ключевое значение в формировании эозинофильного воспаления имеют ILC2, которые в процессе активации секретируют схожий с Th2-лимфоцитами спектр цитокинов- IL-5, IL-13, за исключением IL-4 [34,48].

Особая роль в современной концепции патогенеза БА отводится эпителию дыхательных путей, повреждение которого вследствие воздействия аллергенов, вирусов, поллютантов приводит к высвобождению аларминов. Еще в 1988 г. при исследовании биопсийных образцов бронхиального эпителия с помощью электронной микроскопии С.Еlia и соавт. впервые зафиксировали обширное повреждение эпителия и снижение количества плотных контактов (ТJ) у пациентов с астмой [52]. Выявлено, что наряду с мукоцилиарным клиренсом, синтезом антимикробных пептидов, эпителиальные клетки дыхательных путей образуют физический барьер, формирование которого происходит преимущественно за счет наличия плотных контактов. Плотные контакты представляют собой комплекс трансмембранных белков (окклюдина, клаудина, zonula-occludens-1 (ZO1) и др.), расположенных в апикальной области эпителиальных клеток и связанных с актиновым цитоскелетом. Функцией данных белков, наряду с созданием барьера, является транспорт ионов и некоторых молекул [53, 54].

Повышение проницаемости эпителия может быть вызвано следующими факторами: гибель клеток, их отслойкой от базальной мембраны и повреждение межклеточных контактов. К повреждению эпителиальных контактов может привести как воздействие прямых (вдыхаемые вещества), так и непрямых стимулов (цитокины и другие медиаторы воспаления) [53]. К факторам окружающей среды, вызывающим повреждение эпителиального барьера, относят: вирусы, аллергены, взвешенные микрочастицы атмосферного воздуха (PM) и табачный дым [29].

В исследованиях на клеточных культурах и на мышиных моделях показано, что воздействие аллергенов, обладающих протеазной активностью, ведет к деградации эпителиальных контактов. Так, аллергены клещей домашней пыли приводят к расщеплению клаудина и протеолизу ZO-1 [55, 56, 57], а воздействие пыльцевых аллергенов ведет к повреждению окклюдина, клаудина-1 и E-кадгерина, вследствие чего происходит увеличение проницаемости эпителия [58, 59]. Наряду с этим, поллютанты также оказывают повреждающее действие на эпителий дыхательных путей. Так, микрочастицы атмосферного воздуха могут индуцировать окислительно-восстановительные реакции, которые вызывают оксидативный стресс с последующим повреждением эпителия [60]. Кроме того, вследствие электростатического взаимодействия микрочастиц с аэроаллергенами, происходит их адсорбция и изменение аллергенных свойств [61]. Аллергены индуцируют развитие гуморального иммунного ответа с вовлечением Th2-лимфоцитов, которые продуцируют IL-4, IL-13 и IL-5, и В-лимфоцитов, дифференцирующихся в плазматические клетки и синтезирующих аллерген-специфические IgE. Одновременно и аллергены, и неспецифические стимулы приводят к активации ILC2, которые синтезируют IL-13 и IL-5 [29, 62]. В результате формируется эозинофильное воспаление.

Логичным продолжением изучения механизмов формирования эозинофильного воспаления явился поиск биомаркеров. К настоящему времени выделено множество биомаркеров эозинофильного воспаления: абсолютное число эозинофилов периферической крови, содержание эозинофилов в индуцированной мокроте, уровень IgE общего, TSLP, IL-25, IL-33, IL-4, IL-5, IL-13, ДПП4 (дипептидилпептидаза-4), периостина в сыворотке крови и фракция оксида азота (FeNO) в выдыхаемом воздухе. Однако, несмотря на их значительное разнообразие, на данном этапе не удалось выделить конкретный биомаркер, который мог бы всеобъемлюще характеризовать эозинофильное воспаление [63].

Заключение. Таким образом, история изучения патогенетических механизмов БА включает наблюдательные, экспериментальные, фундаментальные и клинические исследования. Постепенное развитие фундаментальной и клинической медицины, появление возможностей детального изучения механизмов формирования хронического воспаления на молекулярном уровне позволило в настоящее время осуществлять персонализированный подход к выбору патогенетической терапии заболевания у каждого конкретного пациента.

Прозрачность исследования. Работа выполнена в рамках гранта ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России N2/22-10 от 02.08.2022 г. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Автор лично принимал участие в разработке концепции и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2022. URL: www.ginasthma.org
- Клинические рекомендации. Бронхиальная астма. 2021. [Klinicheskie rekomendacii. Bronhial'naya astma. 2021] [Clinical recommendations. Bronchial asthma. 2021]. URL: raaci.ru/dat/pdf/BA.pdf. (In Russ.).
- Ненашева Н.М. Т2-бронхиальная астма: характеристика эндотипа и биомаркеры // Пульмонология. – 2019. – Т. 29. – № 2. – С. 216–228. [Nenasheva NM. T2-bronhial'naya astma: harakteristika endotipa i biomarkery. [T2-high and T2-low bronchial asthma, endotype characteristics and biomarkers]. Pul'monologiya [Pulmonology]. 2019; 29 (2): 216-228 (In Russ.)]. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-216-228
- Сорокина Т. С. История медицины: учебник для студентов высших медицинских учебных заведений // Москва: Академия, 2009. - 509 с. [Sorokina TS. Istoriya mediciny: uchebnik dlya studentov vysshih medicinskih uchebnyh zavedenij [History of medicine: textbook for students of medical universities]. Moskva: Akademiya [Moscow: Academy]. 2009; 509 p. (In Russ.)].
- Bergmann KC. Asthma. Chem Immunol Allergy. 2014; 100: 69-80. DOI:10.1159/000358575
- Гармаш В.Я., Куликов С.А. История развития представлений о бронхиальной астме // Наука молодых (Eruditio Juvenium). - 2018. - Т. 6. - № 2. - С. 298-307. [Garmash VY, Kulikov SA. Istoriya razvitiya predstavlenij o bronhial'noj astme [The history of the concept of bronchial asthma]. Nauka molodyh. (Eruditio Juvenium) [Science of the young (Eruditio Juvenium)]. 2018; 6(2): 298-307 (In Russ.)]. DOI:10.23888/HMJ201862298-307
- Федосеев Г.Б., Трофимов В.И., Шапорова Н.Л. и др. В поисках истины: что такое бронхиальная астма? // Пульмонология - 2015. – Т. 25. – № 1. – С. 5-18. [Fedoseev GB, Trofimov VI, Shaporova NL, et al. V poiskah istiny: chto takoe bronhial'naya astma? [Searching the truth: what is bronchial asthma?]. Pul'monologiya [Pulmonology]. 2015; 25 (1): 5-18 (In Russ.)]. DOI 10.18093/0869-0189-2015-25-1-5-18
- Cserháti E. The history of bronchial asthma from the ancient times till the Middle Ages. Acta Physiol Hung. 2004; 91 (3-4): 243-261. DOI:10.1556/APhysiol.91.2004.3-4.8
- Урясьев О.М., Коршунова Л.В., Куликов С.А. и др. Бронхиальная астма: от Гиппократов до наших дней // Земский врач. – 2017. – № 1. – С. 17-20. [Uryasev OM, Korshunova LV, Kulikov SA. Bronhial'naya astma: ot Gippokrata do nashih dnei [Bronchial asthma: from Hippocrates to the present day]. Zemskij vrach [Zemsky doctor]. 2017; (1): 17-20. (In Russ.)]. www.elibrary.ru/item.asp?id=30677040
- Абу Али Ибн Сина. Канон врачебной науки: перевод с арабского М.А. Салье, У.И. Каримова, А. Расулева. - Ташкент: Чулпон, 1996. - Т.5. - 408 с. [Abu Ali Ibn Sina. Kanon vrachebnoj nauki: perevod s arabskogo M.A. Sal'e, U.I. Karimova, A. Rasuleva. [The canon of medicine: translated from Arabian by Salye MA., Karimova UI., Rasuleva]. Tashkent: Chulpon]. 1995; Vol. 5; 408 p. (In Russ.)].
- Diamant Z, Boot JD, Virchow JC. Summing up 100 years of asthma. Respir Med. 2007; 101 (3): 378-388. DOI:10.1016/j.rmed.2006.12.004
- Невлева И. М. Наука и формирование цивилизационной парадигмы Нового времени // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Философия. Социология. Право. – 2013. – 16 (159). – С. 97-112. [Nevleva IM. Nauka i formirovanie civilizacionnoj paradigmy Novogo vremeni [Science and the formation of the civilizational paradigm of Modern Times]. Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Filosofiya. Sociologiya. Pravo. – 2013. – 16 (159). – С. 97-112. (In Russ.)]. www.elibrary.ru/item.asp?id=21239314
- Веткасова Н.В. Мировоззренческие основания науки Нового времени // Вестник экономики, права и социологии. – 2012. – № 4. – С. 227-230. [Vetkasova NV. Mirovozzrencheskie osnovaniya nauki Novogo vremeni [Ideological grounds of Modern Science]. Vestnik ekonomiki, prava i sociologii [The Review of Economy, the Law and Sociology]. 2012; (4):227-230. (In Russ.)]. www.elibrary.ru/item.asp?id=19624682
- S.T. Holgate. Lessons learnt from the epidemic of asthma. QJM: An International Journal of Medicine. 2004; 97 (5): 247–257. DOI: 10.1093/qjmed/hch052
- Holgate ST. A brief history of asthma and its mechanisms to modern concepts of disease pathogenesis. Allergy Asthma Immunol Res. 2010; 2 (3): 165-171. DOI: 10.4168/aaair.2010.2.3.165
- McFadden ER Jr. A century of asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2004; 170 (3): 215-221. DOI:10.1164/rccm.200402-185OE
- Stolkind E. The History of Bronchial Asthma and Allergy. Proceedings of the Royal Society of Medicine. 1933; 26 (9): 1120-1126. DOI:10.1177/003591573302600903
- Auer J, Lewis PA. The physiology of the immediate reaction of anaphylaxis in the guinea-pig. J Exp Med. 1910; 12 (2): 151-175. DOI:10.1084/jem.12.2.151
- Rosenau MJ, Anderson JF. The specific nature of anaphylaxis. Am J Public Hygiene. 1908; 18 (2): 162-164. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2543484>
- Johansson SGO. The discovery of IgE. J Allergy Clin Immunol. 2016; 137 (6): 1671-1673. DOI:10.1016/j.jaci.2016.04.004
- Ribatti D. The discovery of immunoglobulin E. Immunol Lett. 2016; 171: 1-4. DOI:10.1016/j.imlet.2016.01.00
- Hopp RJ. Hypersensitivity Reactions: An everyday occurrence in pediatric allergy clinics. Pediatr Allergy Immunol Pulmonol. 2020; 33 (1): 12-18. DOI:10.1089/ped.2019.1109
- Igea JM. The history of the idea of allergy. Allergy. 2013; 68 (8): 966-973. DOI:10.1111/all.12174
- Johansson SG, Bennich H. Immunological studies of an atypical (myeloma) immunoglobulin. Immunology. 1967; 13 (4): 381-394. www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1409218
- Адо А.Д., Федосеев Г.Б. К вопросу о развитии представления о бронхиальной астме и ее классифика-

- ции по А.Д. Адо и А.К. Булатову // *Терапевтический архив*. - 1984. - №3. - С. 11-15. [Ado AD, Fedoseev GB. K voprosu o razvitii predstavleniya o bronhial'noj astme i ee klassifikacii po A.D. Ado i A.K. Bulatovu [Revisiting the concept of bronchial asthma and its pathogenesis according to Ado AD and Bulatov AK]. *Terapevticheskiy arkhiv* [Therapeutic archive]. 1984; (3):11-15. (In Russ.)].
26. Федосеев Г.Б., Коровина О.В., Тенигина Н.Г. Комплексная диагностика различных клинико-патогенетических вариантов бронхиальной астмы. *Терапевтический архив*. - 1977. - №6. - С. 51-55. [Fedoseev GB, Korovina OV, Tenigina NG. Kompleksnaya diagnostika razlichnykh kliniko-patogeneticheskikh variantov bronhial'noj astmy [Comprehensive diagnostics of various clinical and pathogenetic variants of bronchial asthma]. *Terapevticheskiy arkhiv* [Therapeutic archive]. 1977; 6: 51-55. (In Russ.)].
 27. Wenzel SE, Schwartz LB, Langmack EL, et al. Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 160 (3): 1001-1008. DOI:10.1164/ajrccm.160.3.9812110
 28. Mueller R, Chanez P, Campbell AM, Bousquet J, Heusser C, Bullock GR. Different cytokine patterns in bronchial biopsies in asthma and chronic bronchitis. *Respir Med*. 1996; 90 (2): 79-85. DOI:10.1016/s0954-6111(96)90202-4
 29. Akdis CA, Arkwright PD, Brügggen MC, et al. Type 2 immunity in the skin and lungs. *Allergy*. 2020; 75 (7): 1582-1605. DOI:10.1111/all.14318
 30. Lambrecht BN, Hammad H. The immunology of asthma. *Nat Immunol*. 2015; 16 (1): 45-56. DOI:10.1038/ni.3049
 31. Pelaia C, Crimi C, Vatrella A, et al. Molecular Targets for Biological Therapies of Severe Asthma. *Front Immunol*. 2020; 11: 603312. DOI:10.3389/fimmu.2020.603312
 32. Doran E, Cai F, Holweg CTJ, et al. Interleukin-13 in Asthma and Other Eosinophilic Disorders. *Front Med (Lausanne)*. 2017; 4: 139. DOI:10.3389/fmed.2017.00139
 33. Global Initiative for Asthma, 1995. ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/01/1995-GINA.pdf
 34. Kuruville ME, Lee FE, Lee GB. Understanding Asthma Phenotypes, Endotypes, and Mechanisms of Disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019; 56 (2): 219-233. DOI:10.1007/s12016-018-8712-1
 35. Wenzel SE, Schwartz LB, Langmack EL, et al. Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 160 (3): 1001-1008. DOI:10.1164/ajrccm.160.3.9812110
 36. Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 178 (3): 218-224. DOI:10.1164/rccm.200711-1754OC
 37. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 181 (4): 315-323. DOI:10.1164/rccm.200906-0896OC
 38. Simpson JL, Scott R, Boyle MJ, Gibson PG. Inflammatory subtypes in asthma: assessment and identification using induced sputum. *Respirology*. 2006; 11 (1): 54-61. DOI:10.1111/j.1440-1843.2006.00784.x
 39. Fallon PG, Ballantyne SJ, Mangan NE, et al. Identification of an interleukin (IL)-25-dependent cell population that provides IL-4, IL-5, and IL-13 at the onset of helminth expulsion. *J Exp Med*. 2006; 203 (4): 1105-1116. DOI:10.1084/jem.20051615
 40. Fort MM, Cheung J, Yen D, et al. IL-25 induces IL-4, IL-5, and IL-13 and Th2-associated pathologies in vivo. *Immunity*. 2001; 15 (6): 985-995. DOI:10.1016/s1074-7613(01)00243-6
 41. Kortekaas Krohn I, Shikhagaie MM, Golebski K, et al. Emerging roles of innate lymphoid cells in inflammatory diseases: Clinical implications. *Allergy*. 2018; 73 (4): 837-850. DOI:10.1111/all.13340
 42. Vivier E, Artis D, Colonna M, et al. Innate lymphoid cells: 10 Years On. *Cell*. 2018; 174 (5): 1054-1066. DOI:10.1016/j.cell.2018.07.017
 43. Meininger I, Carrasco A, Rao A, et al. Tissue-specific features of innate lymphoid cells. *Trends Immunol*. 2020; 41 (10): 902-917. DOI:10.1016/j.it.2020.08.009
 44. Wang S, Xia P, Chen Y, et al. Regulatory innate lymphoid cells control innate intestinal inflammation. *Cell*. 2017; 171 (1): 201-216.e18. DOI:10.1016/j.cell.2017.07.027
 45. Moro K, Yamada T, Tanabe M, et al. Innate production of T(H)2 cytokines by adipose tissue-associated c-Kit(+) Sca-1(+) lymphoid cells. *Nature*. 2010; 463 (7280): 540-544. DOI:10.1038/nature08636
 46. Neill DR, Wong SH, Bellosi A, et al. Nuocytes represent a new innate effector leukocyte that mediates type-2 immunity. *Nature*. 2010; 464 (7293): 1367-1370. DOI:10.1038/nature08900
 47. Price AE, Liang HE, Sullivan BM, et al. Systemically dispersed innate IL-13-expressing cells in type 2 immunity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010; 107 (25): 11489-11494. DOI:10.1073/pnas.1003988107
 48. Bartemes KR, Kita H. Roles of innate lymphoid cells (ILCs) in allergic diseases: The 10-year anniversary for ILC2s. *J Allergy Clin Immunol*. 2021; 147 (5): 1531-1547. DOI:10.1016/j.jaci.2021.03.015
 49. Christianson CA, Goplen NP, Zafar I, et al. Persistence of asthma requires multiple feedback circuits involving type 2 innate lymphoid cells and IL-33. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 136(1): 59-68.e14. DOI:10.1016/j.jaci.2014.11.037
 50. Bartemes KR, Kephart GM, Fox SJ, Kita H. Enhanced innate type 2 immune response in peripheral blood from patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 134 (3): 671-678.e4. DOI:10.1016/j.jaci.2014.06.024
 51. Liu T, Wu J, Zhao J, et al. Type 2 innate lymphoid cells: A novel biomarker of eosinophilic airway inflammation in patients with mild to moderate asthma. *Respir Med*. 2015; 109 (11): 1391-1396. DOI:10.1016/j.rmed.2015.09.016
 52. Elia C, Bucca C, Rolla G, et al. A freeze-fracture study of human bronchial epithelium in normal, bronchitic and asthmatic subjects. *J Submicrosc Cytol Pathol*. 1988; 20 (3): 509-517.
 53. Georas SN, Rezaee F. Epithelial barrier function: at the front line of asthma immunology and allergic airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 134 (3): 509-520. DOI:10.1016/j.jaci.2014.05.049

54. Sugita K, Steer CA, Martinez-Gonzalez I, et al. Type 2 innate lymphoid cells disrupt bronchial epithelial barrier integrity by targeting tight junctions through IL-13 in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol.* 2018; 141 (1): 300-310.e11. DOI:10.1016/j.jaci.2017.02.038
55. Matsumura Y. Role of Allergen Source-Derived Proteases in Sensitization via Airway Epithelial Cells. *J Allergy (Cairo).* 2012; 2012: 903659. DOI:10.1155/2012/903659
56. Takai T, Ikeda S. Barrier dysfunction caused by environmental proteases in the pathogenesis of allergic diseases. *Allergol Int.* 2011; 60 (1): 25-35. DOI:10.2332/allergolint.10-RAI-0273
57. Wan H, Winton HL, Soeller C, et al. The transmembrane protein occludin of epithelial tight junctions is a functional target for serine peptidases from faecal pellets of *Dermatophagoides pteronyssinus*. *Clin Exp Allergy.* 2001; 31 (2) :279-294. DOI:10.1046/j.1365-2222.2001.00970.x
58. Hosoki K, Boldogh I, Sur S. Innate responses to pollen allergens. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2015; 15 (1): 79-88. DOI:10.1097/ACI.0000000000000136
59. Vinhas R, Cortes L, Cardoso I, et al. Pollen proteases compromise the airway epithelial barrier through degradation of transmembrane adhesion proteins and lung bioactive peptides. *Allergy.* 2011; 66 (8):1088-1098. DOI:10.1111/j.1398-9995.2011.02598.x
60. Lakey P.S., Berkemeier T., Tong H., et al. Chemical exposure-response relationship between air pollutants and reactive oxygen species in the human respiratory tract. *Sci Rep.* 2016; 6: 32916. DOI:10.1038/srep32916
61. Baldacci S, Maio S, Cerrai S, et al. Allergy and asthma: Effects of the exposure to particulate matter and biological allergens. *Respir Med.* 2015; 109 (9): 1089-1104. DOI:10.1016/j.rmed.2015.05.017
62. Hong H, Liao S, Chen F, Yang Q, Wang DY. Role of IL-25, IL-33, and TSLP in triggering united airway diseases toward type 2 inflammation. *Allergy.* 2020; 75 (11): 2794-2804. DOI:10.1111/all.14526
63. Diamant Z, Vijverberg S, Alving K, et al. Toward clinically applicable biomarkers for asthma: An EAACI position paper. *Allergy.* 2019; 74 (10): 1835-1851. DOI:10.1111/all.13806