

# Прогностические молекулярные маркеры эффективности биологической терапии тяжелой бронхиальной астмы

**О.Н. Титова**, <https://orcid.org/0000-0003-4678-3904>, [titovaon@spb-gmu.ru](mailto:titovaon@spb-gmu.ru)

**Н.А. Кузубова**✉, <https://orcid.org/0000-0002-1166-9717>, [kuzubova@mail.ru](mailto:kuzubova@mail.ru)

**Е.С. Лебедева**, <https://orcid.org/0000-0001-6887-0166>, [osmelena@mail.ru](mailto:osmelena@mail.ru)

Научно-исследовательский институт пульмонологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

## Резюме

В патофизиологии большинства случаев тяжелой, трудно контролируемой бронхиальной астмы центральная роль принадлежит эозинофильному Т2-воспалению. В последние годы исследования были сосредоточены на разработке таргетной антиэозинофильной биологической терапии. На сегодняшний день доступны несколько моноклональных антител, которые блокируют сигнальные пути эозинофильного Т2-воспаления, связываясь со специфическими интерлейкинами или их рецепторами. Для выбора оптимальной лечебной стратегии, обеспечивающей достижение эффективного контроля заболевания и полноценного качества жизни, необходимо, помимо точного фено- и эндотипирования астмы, определение биомаркеров-предикторов эффективности биологической терапии и исхода заболевания. Нужны новые биомаркеры для выявления тех пациентов, которые с наибольшей вероятностью будут реагировать на биологические препараты. В обзоре представлен анализ научных публикаций последних лет, посвященных поиску прогностических молекулярных биомаркеров, позволяющих оценить активационный статус эозинофилов и определить выбор конкретного биологического препарата, основываясь на прогнозе возможного исхода заболевания. Систематический поиск проведен в электронных базах данных PubMed, Medline, Web of Science. Рассматривается возможная прогностическая роль гранулярных цитотоксических молекул (нейротоксина эозинофильного происхождения, эозинофильной пероксидазы, эозинофильного катионного белка), выделяющихся при дегрануляции активированных эозинофилов как индикаторов активационного статуса и предикторов эффективности биологической терапии. Анализ научных исследований показывает, что достаточно высокой прогностической ценностью обладает сывороточный уровень нейротоксина эозинофильного происхождения, доступное измерение которого в периферической крови позволяет идентифицировать субпопуляцию пациентов с высоким активационным статусом эозинофилов и более тяжелой формой бронхиальной астмы и может рассматриваться в качестве биомаркера для определения оптимальной персонализированной биологической терапии. Однако на сегодняшний день, в отсутствие доказательных исследований полезности того или иного молекулярного предиктора клинического ответа на биологическую терапию, первоначальный выбор биологических препаратов определяется опытом и мнением лечащих врачей и экспертов.

**Ключевые слова:** эозинофилы, эозинофильное воспаление, тяжелая бронхиальная астма, биологическая терапия, биомаркеры, нейротоксин эозинофильного происхождения, эозинофильная пероксидаза, эозинофильный катионный белок

**Для цитирования:** Титова ОН, Кузубова НА, Лебедева ЕС. Прогностические молекулярные маркеры эффективности биологической терапии тяжелой бронхиальной астмы. *Медицинский совет*. 2025;19(9):11–16. <https://doi.org/10.21518/ms2025-034>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Prognostic molecular markers of the biological therapy effectiveness for severe bronchial asthma

**Olga N. Titova**, <https://orcid.org/0000-0003-4678-3904>, [titovaon@spb-gmu.ru](mailto:titovaon@spb-gmu.ru)

**Nataliya A. Kuzubova**✉, <https://orcid.org/0000-0002-1166-9717>, [kuzubova@mail.ru](mailto:kuzubova@mail.ru)

**Elena S. Lebedeva**, <https://orcid.org/0000-0001-6887-0166>, [osmelena@mail.ru](mailto:osmelena@mail.ru)

Research Institute for Pulmonology of the Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia

## Abstract

Eosinophilic T2 inflammation plays a central role in the pathophysiology of most cases of severe, difficult-to-control asthma. Several monoclonal antibodies are now available that block the signaling pathways of eosinophilic T2 inflammation by binding to specific interleukins or their receptors. In order to select the optimal treatment strategy that ensures effective disease control and adequate quality of life, in addition to accurate asthma pheno-/endotyping, it is necessary to determine biomarkers that predict the effectiveness of biological therapy and disease outcome. New biomarkers are needed to identify those patients who are most likely to respond to biological drugs. The review presents an analysis of scientific publications of recent years devoted to the search for prognostic molecular biomarkers that allow assessing the activation status of eosinophils and determining the choice of a specific biological drug based on the prognosis of the possible outcome of the disease. A systematic search was

performed in the electronic databases PubMed, Medline, Web of Science. The possible prognostic role of granular cytotoxic molecules (eosinophil-derived neurotoxin, eosinophil peroxidase, eosinophilic cationic protein) released during degranulation of activated eosinophils as indicators of activation status and predictors of the effectiveness of biological therapy is considered. Analysis of scientific studies shows that the serum level of eosinophil-derived neurotoxin has a quite high prognostic value, the accessible measurement of which in peripheral blood allows identifying a subpopulation of patients with a high activation status of eosinophils and a more severe form of bronchial asthma, and can be considered as a biomarker for determining optimal personalized biological therapy. However, in the absence of evidence-based studies on the usefulness of any given molecular predictor of clinical response to biological therapy, the initial choice of biological agents is determined by the experience and opinions of treating physicians and experts.

**Keywords:** eosinophils, eosinophilic inflammation, severe bronchial asthma, biological therapy, biomarkers, eosinophil-derived neurotoxin, eosinophil peroxidase, eosinophilic cationic protein

**For citation:** Titova ON, Kuzubova NA, Lebedeva ES. Prognostic molecular markers of the biological therapy effectiveness for severe bronchial asthma. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(9):11–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-034>.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальной астмой в мире страдают более 300 млн человек, из них у 5–10%, несмотря на стандартную базовую терапию, наблюдается персистирующее тяжелое неконтролируемое течение заболевания [1]. В патофизиологии большинства случаев тяжелой бронхиальной астмы центральная роль принадлежит эозинофильному воспалению T2-типа с участием цитокинов IL-4, IL-5 и IL-13 [2, 3]. В связи с этим в последние годы исследования были сосредоточены на разработке таргетной антиэозинофильной биологической терапии. На сегодняшний день доступны несколько моноклональных антител, которые блокируют сигнальные пути эозинофильного T2-воспаления, связываясь со специфическими интерлейкинами или их рецепторами. Доказана эффективность биологических методов лечения в снижении частоты обострений, количества эозинофилов, приема пероральных кортикостероидов, улучшении функции легких, контроля заболевания и качества жизни у пациентов с тяжелой астмой [2, 4, 5]. Однако в каждом персональном случае сложным остается выбор конкретного биологического препарата, терапевтическая эффективность которого зависит от точного фенотипирования астмы и прогностического профиля биомаркеров [2, 6].

Эозинофилы являются ключевым клеточным медиатором иммунных реакций, определяющих основные патофизиологические изменения при тяжелой бронхиальной астме, включая гиперсекрецию слизи, повреждение легочной ткани, ремоделирование и гиперреактивность дыхательных путей. В гомеостатических условиях количество эозинофилов в периферической крови, легочной ткани и дыхательных путях минимально [7]. Поступление эозинофилов из кровотока в легочную ткань требует активации эозинофилов, представляющей собой многоступенчатый механизм: от праймирования медиаторами воспаления до дегрануляции с выделением цитотоксических белков, которые играют важную роль в эозинофильном воспалении и способствуют повреждению эпителия дыхательных путей и нервной ткани [8–10].

Повышенное количество эозинофилов в периферической крови служит золотым стандартом для определения фено- и эндотипа бронхиальной астмы и принятия решения

о тактике лечения [1, 8]. Однако оно не является полноценным показателем эозинофильного воспаления в дыхательных путях, не отражает состояние активации эозинофилов и не может быть измерено в сохраненных образцах крови [11–13]. Мало что известно относительно статуса активации эозинофилов в периферической крови пациентов с тяжелой эозинофильной астмой [8]. В клинических испытаниях и модельных исследованиях наиболее специфическим биомаркером эозинофильного воспаления считается анализ воспалительных клеток мокроты, который, тем не менее, демонстрирует множество ограничений в клинической применимости из-за подверженности влиянию многих факторов, таких как прием кортикостероидов, сопутствующие заболевания, воздействие окружающей среды [14].

В настоящее время прослеживается тенденция к отказу от рутинных биомаркеров астмы, таких как общий сывороточный IgE, количество эозинофилов в периферической крови, уровень фракционного выдыхаемого оксида азота (FeNO), в связи с их ограниченной предикторной эффективностью [15]. В когортном исследовании (2017–2023 гг.) на основе регистра данных 3 751 пациента с тяжелой астмой из 23 стран не было обнаружено связи между базовым количеством эозинофилов в крови и изменением частоты обострений после применения всех вариантов биологической терапии: анти-IgE, анти-IL-5/5R и анти-IL4Ra [16]. Использование комбинированного маркера (число эозинофилов + FeNO) лишь незначительно улучшало прогноз в отношении увеличения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) после биологической терапии. Исходные высокие значения IgE также были плохим предиктором клинического исхода для всех биологических препаратов [16]. В исследовании 216 пациентов с тяжелой астмой, леченных в течение года омализумабом, на основании стандартных биомаркеров (эозинофилы крови и мокроты, FeNO, сывороточный IgE) не удалось предсказать ни один из клинических исходов (снижение обострений ≥ 50% и дозы системных кортикостероидов ≥ 50%) [17].

Необходимы новые биомаркеры для выявления тех пациентов, которые с наибольшей вероятностью будут реагировать на биологические препараты [18, 19]. Молекулярные биомаркеры функциональной активности эозинофилов,

которые могут быть обнаружены и легко измерены в периферической крови, имеют большое значение для прогнозирования ответа на таргетное биологическое лечение, оценки риска обострения и нарушения функции легких. Надежного сывороточного биомаркера эозинофильного воспаления при тяжелой астме на сегодняшний день не существует. Предполагается, что гранулярные цитотоксические сигнальные белки (нейротоксин эозинофильного происхождения, эозинофильная пероксидаза, эозинофильный катионный белок), выделяющиеся при дегрануляции эозинофилов в очаге воспаления, являются лучшими индикаторами активационного статуса эозинофилов, в отличие от абсолютного количества эозинофилов [20].

### НЕЙРОТОКСИН ЭОЗИНОФИЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ (РИБОНУКЛЕАЗА A2)

Наиболее перспективным и клинически доступным маркером активации эозинофилов при тяжелой астме, отражающим степень эозинофильного воспаления, тяжесть и статус терапевтического контроля заболевания, считается нейротоксин эозинофильного происхождения (EDN) с рибонуклеазной активностью. EDN секретируется почти исключительно эозинофилами при их активации цитокинами (включая IL-5, IL-11 и IL-33) и идентифицируется как потенциальный биомаркер эозинофильного воспаления 2-го типа у пациентов с тяжелой астмой с высоким потенциалом для прогнозирования рисков обострения и ответной реакции на лечение [21–24]. Высокие сывороточные уровни EDN у пациентов с тяжелой астмой были связаны с обострениями, усилением хрипов и одышки, ночными симптомами и гиперреактивностью бронхов [25]. Референтный диапазон EDN в сыворотке для здоровых мужчин и женщин составляет от 1,98 до 26,10 нг/мл без существенных гендерных различий, не подвержен влиянию курения и циркадных ритмов [21]. Уровень EDN может быть измерен в любой биологической жидкости: сыворотке, жидкости бронхоальвеолярного лаважа, носовых смывах, мокроте. Важно, что EDN является стабильным биомаркером, сохраняясь при температуре окружающей среды или при хранении в холодильнике в течение как минимум 7 дней и до одного года при замораживании при  $-20^{\circ}\text{C}$  или  $-80^{\circ}\text{C}$  [21].

В исследовании J. An et al. [26] средний уровень EDN в сыворотке пациентов с неконтролируемой астмой был выше, чем при контролируемом течении и у здоровых (соответственно,  $103,2 \pm 60,2$ ,  $60,8 \pm 49,7$  и  $49,6 \pm 28,3$  нг/мл,  $P < 0,001$ ). Уровни EDN в сыворотке коррелировали с общим количеством эозинофилов в периферической крови, однако ROC-анализ показал значительно лучшую эффективность сывороточного уровня EDN для прогнозирования клинического статуса астмы по сравнению с количеством эозинофилов в крови [26]. В рандомизированном двойном слепом исследовании с участием пациентов в возрасте старше 12 лет с тяжелой формой эозинофильной астмы оценивали исходный уровень EDN и исходное количество эозинофилов в периферической крови как предикторов клинического ответа на лечение моноклональным антителом к IL-5 меполизумабом [27]. По мнению

авторов, прогностический потенциал EDN во многом обусловлен его корреляцией с базовым уровнем эозинофилов в крови, хотя вероятность лучшего клинического ответа на биологическую терапию была выше у пациентов с более высоким исходным уровнем EDN. В рандомизированном контролируемом исследовании у пациентов с неконтролируемой бронхиальной астмой средней и тяжелой степени высокий исходный уровень EDN (наряду с эозинофилами крови, FeNO, IL-5 и IL-13) являлся предиктором эффективного ответа на лечение тезепелумабом с улучшением легочной функции и снижением показателя слизистых пробок [28]. Показана выраженная корреляция между снижением повышенного исходного уровня EDN в сыворотке и улучшением функции легких (увеличением ОФВ<sub>1</sub>) после полугодового лечения омализумабом или реслизумабом [24]. В исследовании J.H. Jang et al. [29] исходно высокий сывороточный уровень EDN у пациентов с тяжелой астмой снижался уже после месяца лечения реслизумабом, в то время как не было отмечено никаких изменений в уровнях других стандартных маркеров, таких как FeNO, периостин, трансформирующий фактор роста  $\beta 1$ . После двух месяцев биологической терапии отмечалось значимое увеличение ОФВ<sub>1</sub>. Многофакторный регрессионный анализ показал, что уровни EDN в сыворотке с высокой вероятностью предсказывают фенотип тяжелой астмы, в отличие от двух других биомаркеров (периостина и количества эозинофилов) [30]. Повышенный базовый уровень EDN был значимым показателем, полезным для прогнозирования количества дней госпитализации [23].

По мнению большинства исследователей, сывороточный уровень EDN обладает достаточно высокой прогностической ценностью и позволяет идентифицировать различные эндотипы бронхиальной астмы, в частности субпопуляцию пациентов с активированными эозинофилами и более тяжелой формой заболевания, и может рассматриваться в качестве клинического маркера для определения оптимальной персонализированной биологической терапии [20, 23, 24, 31].

### ЭОЗИНОФИЛЬНАЯ ПЕРОКСИДАЗА

Эозинофильная пероксидаза (EPX) высвобождается из эозинофилов после стимуляции по IgE-зависимому механизму и является наибольшим по молекулярной массе гранулярным белком [32]. Из всех идентифицированных к настоящему времени гранулярных эозинофильных белков EPX считается наиболее специфичным для этого типа клеток, что привлекает к нему внимание как к возможному индикатору функционального статуса эозинофилов. Относительная полезность EPX в качестве биомаркера системного и эозинофильного воспаления дыхательных путей при тяжелой астме пока не установлена. Одни авторы определяли повышенные уровни EPX в сыворотке пациентов с тяжелой формой бронхиальной астмы, коррелирующие с содержанием эозинофилов в периферической крови, другие, напротив, обнаружили значительное снижение этого показателя по сравнению с высоким уровнем других маркеров, в частности эозинофильного нейротоксина [33].

В течение трех лет M. Tang et al. [34] определяли уровни EPX в повторных образцах сыворотки и мокроты у 480 пациентов с тяжелой астмой и 110 здоровых лиц. Значение 17,1 нг/мл было установлено как верхняя граница нормы для EPX в сыворотке и 32,3 нг/мл – в мокроте. В исходном состоянии у пациентов с астмой средний уровень EPX в сыворотке был в 20 раз ниже, чем в мокроте. Содержание EPX у пациентов с астмой превышало норму в 27–31% образцов сыворотки и в 36–53% образцов мокроты. Уровни EPX в периферической крови лучше коррелировали с содержанием эозинофилов, чем в мокроте. Пациенты с постоянно высокими в течение трех лет значениями EPX в мокроте характеризовались тяжелой обструкцией дыхательных путей и частыми обострениями. У 59 пациентов с астмой, начавших прием меполизумаба во время наблюдения, уровни EPX в сыворотке нормализовались у 96%, а в мокроте только у 49%, при этом функция легких у этих пациентов оставалась нарушенной. По заключению авторов, уровень EPX в сыворотке является достоверным биомаркером системного эозинофильного воспаления при тяжелой астме, в то время как уровень EPX в мокроте – более чувствительный биомаркер эозинофильного воспаления дыхательных путей, рефрактерного, в отличие от системного эозинофильного воспаления, к терапевтическому воздействию меполизумаба.

### ЭОЗИНОФИЛЬНЫЙ КАТИОННЫЙ БЕЛОК

Относительно прогностической ценности эозинофильного катионного белка (ЕСР) как маркера эозинофильного воспаления существуют различные мнения. Повышенные уровни ЕСР определяются у пациентов с аллергической астмой и связаны с присутствием большого количества нейтрофилов [35]. Уровень ЕСР количественно определяется во всех биологических жидкостях, включая сыворотку, мокроту, бронхоальвеолярный лаваж и носовые выделения, но подвержен влиянию курения, возраста, циркадного ритма и сезонным колебаниям, что ограничивает его прогностический потенциал как биомаркера [30].

У пациентов, получавших меполизумаб или бенрализумаб, отмечали снижение исходно повышенного уровня ЕСР, количества эозинофилов в крови и корреляцию между улучшением ОФВ<sub>1</sub> и уровнями ЕСР [36]. В одноцентровом когортном исследовании E. Franceschi et al. [37] оценивали значимость исходного содержания ЕСР в крови как возможного предиктора клинического ответа на терапию моноклональными антителами (наряду с абсолютным количеством эозинофилов в крови) у 80 пациентов с тяжелой эозинофильной астмой, леченных не менее полугода меполизумабом, бенрализумабом или дупилумабом. Как показал анализ, пациенты, ответившие на терапию биологическими препаратами, имели исходно высокие уровни как ЕСР ( $\geq 13,3$  мкг/л), так и эозинофилов ( $\geq 300$  кл/мкл). Другими словами, уровень ЕСР не имеет преимуществ перед количеством эозинофилов в плане прогноза реакции на биологическую терапию антителами и клинического исхода. Исключение составили пациенты с тяжелой эозинофильной астмой, не принимавшие исходно пероральные кортикостероиды. По мнению

авторов, именно у них повышенные базовые уровни ЕСР могут иметь более высокую прогностическую ценность для ответа на биологическую терапию [37]. Чувствительность показателя ЕСР была умеренной и существенно не отличалась от чувствительности подсчета эозинофилов в крови [35]. В одноцентровом ретроспективном исследовании, включавшем пациентов с диагнозом «тяжелая эозинофильная астма», снижение уровня ЕСР с исходного значения  $81,46 \pm 43,99$  мкг/л до  $19,12 \pm 18,80$  мкг/л ( $p > 0,001$ ) на фоне лечения меполизумабом сопровождалось снижением частоты обострений (с  $2,91 \pm 2,27$  до  $0,82 \pm 1,14$ ), уменьшением суточной дозы преднизолона или отменой пероральных кортикостероидов, улучшением легочной функции и показателей качества жизни [38]. Результаты исследования позволяют рассматривать ЕСР как косвенный маркер эозинофильной активности и степени эозинофильного воспаления, а также в качестве прогностического фактора исхода биологической терапии [38].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Успешное лечение тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмы требует персонализированного подхода, позволяющего воздействовать на иммунологические реакции, лежащие в основе эозинофильного воспаления 2-го типа. Для оптимального выбора лечебной стратегии, обеспечивающей достижение эффективного контроля заболевания и полноценного качества жизни, необходимо, помимо точного фенотипирования астмы, выявление биомаркеров-предикторов эффективности биологической терапии и исхода заболевания. Анализ научных исследований последних лет показывает, что достаточно высокой прогностической ценностью обладает сывороточный уровень нейротоксина эозинофильного происхождения, доступное измерение которого в периферической крови позволяет идентифицировать субпопуляцию пациентов с высоким активационным статусом эозинофилов и более тяжелой формой бронхиальной астмы и может рассматриваться в качестве биомаркера для определения оптимальной персонализированной биологической терапии. Несмотря на усилия исследователей, в настоящее время нет надежного молекулярного, легко измеряемого биомаркера эозинофильного воспаления с высоким прогностическим потенциалом. Предпринимаются попытки использования для поиска новых молекулярных биомаркеров так называемых омикс-технологий (в том числе транскриптомики, протеомики, метаболомики) [17]. Однако их применимость в клинической практике пока весьма ограничена из-за противоречивости и недостаточности данных. Поскольку на сегодняшний день не существует исследований, результаты которых доказывали бы клиническую полезность того или иного молекулярного предиктора клинического ответа на биологическую терапию, первоначальный выбор биологических препаратов определяется опытом и мнением лечащих врачей и экспертов.



Поступила / Received 21.01.2025  
Поступила после рецензирования / Revised 11.02.2025  
Принята в печать / Accepted 16.02.2025

## Список литературы / References

- Brusselle GG, Koppelman GH. Biologic Therapies for Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2022;386(2):157–171. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2032506>.
- Chen CY, Wu KH, Guo BC, Lin WY, Chang YI, Wei CW et al. Personalized Medicine in Severe Asthma: From Biomarkers to Biologics. *Int J Mol Sci*. 2023;25(1):182. <https://doi.org/10.3390/ijms25010182>.
- Pelaia C, Melhorn J, Hinks TS, Couillard S, Vatrella A, Pelaia G, Pavord ID. Type 2 severe asthma: pathophysiology and treatment with biologics. *Expert Rev Respir Med*. 2024;18(7):485–498. <https://doi.org/10.1080/17476348.2024.2380072>.
- Mümmeler C, Milger K. Biologics for severe asthma and beyond. *Pharmacol Ther*. 2023;252:108551. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2023.108551>.
- Сергеева ГР, Емельянов АВ. Эффективность и безопасность иммунобиологических препаратов у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой в реальной клинической практике. *Терапевтический архив*. 2024;96(3):240–245. <https://doi.org/10.26442/00403660.2024.03.202626>.
- Sergeeva GR, Emelyanov AV. Effectiveness and safety of biological therapy in patients with severe asthma in a real clinical practice. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2024;96(3):240–245. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2024.03.202626>.
- Agache I, Beltran J, Akdis C, Akdis M, Canelo-Aybar C, Canonica GW et al. Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma. A systematic review for the EAAI Guidelines – recommendations on the use of biologicals in severe asthma. *Allergy*. 2020;75(5):1023–1042. <https://doi.org/10.1111/all.14221>.
- Katsoulis K, Kipourou M, Loukides S. Reduction/elimination of blood eosinophils in severe asthma: Should there be a safety consideration? *Expert Opin Biol Ther*. 2022;22(3):377–384. <https://doi.org/10.1080/14712598.2021.1960977>.
- Hilvering B, Koenderman L. Quality over quantity; eosinophil activation status will deepen the insight into eosinophilic diseases. *Respir Med*. 2023;207:107094. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2022.107094>.
- Wechsler ME, Munitz A, Ackerman SJ, Drake MG, Jackson DJ, Wardlaw AJ et al. Eosinophils in Health and Disease: A State-of-the-Art Review. *Mayo Clin Proc*. 2021;96(10):2694–2707. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2021.04.025>.
- Melo RCN, Weller PF. Contemporary understanding of the secretory granules in human eosinophils. *J Leukoc Biol*. 2018;104(1):85–93. <https://doi.org/10.1002/JLB.3MR1217-476R>.
- Nelson RK, Bush A, Stokes J, Nair P, Akuthota P. Eosinophilic Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(2):465–473. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.11.024>.
- Khoury P, Akuthota P, Ackerman SJ, Arron JR, Bochner BS, Collins MH et al. Revisiting the NIH taskforce on the research needs of eosinophil-associated diseases (RE-TREAD). *J Leukoc Biol*. 2018;104(1):69–83. <https://doi.org/10.1002/JLB.5MR0118-028R>.
- Mesnil C, Raulier S, Paulissen G, Xiao X, Birrell MA, Pirotton D et al. Lung-resident eosinophils represent a distinct regulatory eosinophil subset. *J Clin Invest*. 2016;126(9):3279–3295. <https://doi.org/10.1172/JCI85664>.
- Guida G, Bagnasco D, Carriero V, Bertolini F, Ricciardolo FLM, Nicola S et al. Critical evaluation of asthma biomarkers in clinical practice. *Front Med*. 2022;9:969243. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.969243>.
- Diamant Z, Vijverberg S, Alving K, Bakirtas A, Bjerrmer L, Custovic A et al. Toward clinically applicable biomarkers for asthma: An EAAI position paper. *Allergy*. 2019;74(10):1835–1851. <https://doi.org/10.1111/all.13806>.
- Porsbjerg CM, Townend J, Bergeron C, Christoff GC, Katsoulotos GP, Larenas-Linnemann D et al. Association between pre-biologic T2-biomarker combinations and response to biologics in patients with severe asthma. *Front Immunol*. 2024;15:1361891. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1361891>.
- Djukanović R, Brinkman P, Kolmert J, Gomez C, Schofield J, Brandsma J et al. Biomarker Predictors of Clinical Efficacy of the Anti-IgE Biologic Omalizumab in Severe Asthma in Adults: Results of the SoMOSA Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2024;210(3):288–297. <https://doi.org/10.1164/rccm.202310-1730OC>.
- Kroes JA, Zielhuis SW, van Roon EN, Ten Brinke A. Prediction of response to biological treatment with monoclonal antibodies in severe asthma. *Biochem Pharmacol*. 2020;179:113978. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.113978>.
- Girodet PO. Strategies for Identifying Biomarkers in Severe Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2024;210(3):251–252. <https://doi.org/10.1164/rccm.202404-0707ED>.
- Sun D, Han C, Sheng J. The role of human ribonuclease A family in health and disease: A systematic review. *iScience*. 2022;25(11):105284. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2022.105284>.
- Rutten B, Young S, Rhedin M, Olsson M, Kurian N, Syed F et al. Eosinophil-derived neurotoxin: A biologically and analytically attractive asthma biomarker. *PLoS ONE*. 2021;16(2):e0246627. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246627>.
- Quoc QL, Moon JY, Lee DH, Ban GY, Kim SH, Park HS. Role of Thymus and Activation-Regulated Chemokine in Allergic Asthma. *J Asthma Allergy*. 2022;15:157–167. <https://doi.org/10.2147/JAA.S351720>.
- Kim SH, Yang HJ, Song DJ, Lee YJ, Suh DI, Shim JY et al. Eosinophil-derived neurotoxin: An asthma exacerbation biomarker in children. *Allergy Asthma Proc*. 2022;43(2):133–139. <https://doi.org/10.2500/aap.2022.43.210001>.
- Tota M, Łacwik J, Laska J, Sędek Ł, Gomułka K. The Role of Eosinophil-Derived Neurotoxin and Vascular Endothelial Growth Factor in the Pathogenesis of Eosinophilic Asthma. *Cells*. 2023;12(9):1326. <https://doi.org/10.3390/cells12091326>.
- Granger V, Zerimech F, Arab J, Siroux V, de Nadai P, Tscipoulos A et al. Blood eosinophil cationic protein and eosinophil-derived neurotoxin are associated with different asthma expression and evolution in adults. *Thorax*. 2022;77(6):552–562. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2021-217343>.
- An J, Lee JH, Sim JH, Song WJ, Kwon HS, Cho YS et al. Serum Eosinophil-Derived Neurotoxin Better Reflect Asthma Control Status Than Blood Eosinophil Counts. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(8):2681–2688.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.03.035>.
- Howarth P, Quirce S, Papi A, Israel E, Mallett S, Bates S et al. Eosinophil-derived neurotoxin and clinical outcomes with mepolizumab in severe eosinophilic asthma. *Allergy*. 2020;75(8):2085–2088. <https://doi.org/10.1111/all.14266>.
- Nordenmark LH, Hellqvist Å, Emson C, Diver S, Porsbjerg C, Griffiths JM et al. Tezepelumab and mucus plugs in patients with moderate-to-severe asthma. *NEJM Evid*. 2023;2(10):EVID0a2300135. <https://doi.org/10.1056/EVID0a2300135>.
- Jang JH, Woo SD, Lee Y, Kim CK, Shin YS, Ye YM, Park HS. Changes in Type 2 Biomarkers After Anti-IL5 Treatment in Patients With Severe Eosinophilic Asthma. *Asthma Immunol Res*. 2021;13(2):330–338. <https://doi.org/10.4168/air.2021.13.2.330>.
- Lee Y, Lee JH, Yang EM, Kwon E, Jung CG, Kim SC et al. Serum Levels of Eosinophil-Derived Neurotoxin: A Biomarker for Asthma Severity in Adult Asthmatics. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2019;11(3):394–405. <https://doi.org/10.4168/air.2019.11.3.394>.
- Rodriguez del Rio P, Liu AH, Borres MP, Södergren E, Iachetti F, Casale TB. Asthma and Allergy: Unravelling a Tangled Relationship with a Focus on New Biomarkers and Treatment. *Int J Mol Sci*. 2022;23(7):3881. <https://doi.org/10.3390/ijms23073881>.
- Nazaroff CD, LeSuer WE, Masuda MY, Pyon G, Lacy P, Jacobsen EA. Assessment of Lung Eosinophils In Situ Using Immunohistological Staining. *Methods Mol Biol*. 2021;2223:237–266. [https://doi.org/10.1007/978-1-0716-1001-5\\_17](https://doi.org/10.1007/978-1-0716-1001-5_17).
- Porpodis K, Tsiouprou I, Apostolopoulos A, Ntontsi P, Fouka E, Papakosta D et al. Eosinophilic Asthma, Phenotypes-Endotypes and Current Biomarkers of Choice. *J Pers Med*. 2022;12(7):1093. <https://doi.org/10.3390/jpm12071093>.
- Tang M, Charbit AR, Johansson MW, Jarjour NN, Denlinger LC, Raymond WW et al. Utility of eosinophil peroxidase as a biomarker of eosinophilic inflammation in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2024;154(3):580–591.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2024.03.023>.
- Shah SN, Grunwell JR, Mohammad AF, Stephenson ST, Lee GB, Vickery BP, Fitzpatrick AM. Performance of Eosinophil Cationic Protein as a Biomarker in Asthmatic Children. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(7):2761–2769.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.02.053>.
- Kobayashi K, Nagase H, Sugimoto N, Yamamoto S, Tanaka A, Fukunaga K et al. Mepolizumab decreased the levels of serum galectin-10 and eosinophil cationic protein in asthma. *Asia Pac Allergy*. 2021;11(3):e31. <https://doi.org/10.5415/apallergy.2021.11.e31>.
- Franceschi E, Drick N, Fuge J, Welte T, Suhling H. Eosinophilic cationic protein as marker for response to antibody therapy in severe asthma. *ERJ Open Res*. 2022;8(3):00138-2022. <https://doi.org/10.1183/23120541.00138-2022>.
- Laorden D, Hernández I, Domínguez-Ortega J, Romero D, Álvarez-Sala R, Quirce S. A real-life cohort of mepolizumab treatment in severe eosinophilic asthma. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2024;56(4):169–175. <https://doi.org/10.23822/EurAnnACI.1764-1489.289>.

## Вклад авторов:

Концепция статьи – О.Н. Титова, Н.А. Кузубова

Написание текста – Е.С. Лебедева, Н.А. Кузубова

Сбор и анализ материала – Е.С. Лебедева, Н.А. Кузубова

Редактирование – О.Н. Титова, Н.А. Кузубова

Утверждение окончательного варианта статьи – О.Н. Титова, Н.А. Кузубова, Е.С. Лебедева

**Contribution of authors:***Concept of the article* – **Olga N. Titova, Nataliya A. Kuzubova***Text development* – **Elena S. Lebedeva, Nataliya A. Kuzubova***Collection and processing of material* – **Elena S. Lebedeva, Nataliya A. Kuzubova***Editing* – **Olga N. Titova, Nataliya A. Kuzubova***Approval of the final version of the article* – **Olga N. Titova, Nataliya A. Kuzubova, Elena S. Lebedeva****Информация об авторах:****Титова Ольга Николаевна**, д.м.н., профессор, директор, Научно-исследовательский институт пульмонологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; titovaon@spb-gmu.ru**Кузубова Наталия Анатольевна**, д.м.н., заместитель директора по научной работе, Научно-исследовательский институт пульмонологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; kuzubova@mail.ru**Лебедева Елена Сергеевна**, к.б.н., ведущий научный сотрудник, Научно-исследовательский институт пульмонологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; osmelena@mail.ru**Information about the authors:****Olga N. Titova**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director, Research Institute for Pulmonology of the Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; titovaon@spb-gmu.ru**Nataliya A. Kuzubova**, Dr. Sci. (Med.), Deputy Director of Science, Research Institute for Pulmonology of the Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; kuzubova@mail.ru**Elena S. Lebedeva**, Cand. Sci. (Biol.), Leading Researcher, Research Institute for Pulmonology of the Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; osmelena@mail.ru