

Н.В. Шахова^{1, 2}¹ Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул, Российская Федерация² Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Российская Федерация

Периостин — биомаркер бронхиальной астмы

Контактная информация:

Шахова Наталья Викторовна, доцент кафедры пропедевтики детских болезней АГМУ, докторант кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета Сибирского государственного медицинского университета, врач аллерголог-иммунолог

Адрес: 656043, Барнаул, пр. Ленина, д. 40, тел.: +7 (385) 261-91-82, e-mail: Natalia.shakhova@mail.ru

Статья поступила: 04.10.2019 г., принята к печати: 28.10.2019 г.

В основе патогенеза большинства случаев бронхиальной астмы (БА) лежит иммунное воспаление, регулируемое субпопуляцией CD4+ T-клеток 2-го типа. Однако не все механизмы хронического воспаления при БА изучены до конца. Относительно недавно установлено участие белка внеклеточного матрикса периостина в развитии эозинофильного воспаления и ремоделировании дыхательных путей при БА. Влияние периостина на развитие и течение БА подтверждается высокой экспрессией этого белка в эпителиальных клетках бронхов пациентов. В обзоре представлены современные данные о строении и синтезе периостина, связи периостина с развитием и течением БА, с функцией внешнего дыхания. Особое внимание уделено роли периостина при БА у детей.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, периостин, эозинофильное воспаление, ремоделирование дыхательных путей, функция внешнего дыхания.

(Для цитирования: Шахова Н.В. Периостин — биомаркер бронхиальной астмы. Вопросы современной педиатрии. 2019; 18 (5): 339–345. doi: 10.15690/vsp.v18i5.2056)

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) является одним из самых распространенных неинфекционных хронических заболеваний, которое нередко начинается в детском возрасте и сохраняется на протяжении всей жизни [1, 2]. Согласно рекомендациям Глобальной инициативы по бронхиальной астме (Global Initiative on Asthma, GINA, 2019), БА является гетерогенным заболеванием, протекающим с разными фенотипами и эндотипами, что требует персонализированного подхода к терапии [3]. Поиск новых биомаркеров, позволяющих своевременно диагностировать астму и определить ее фенотип, необходим для оптимального выбора терапии и прогноза течения заболевания [4, 5]. В числе потенциальных биомаркеров БА рассматри-

вается периостин — белок внеклеточного матрикса, синтезируемый фибробластами, эпителиальными и эндотелиальными клетками легких под действием цитокинов Th2-иммунного ответа — интерлейкинов (interleukin, IL) 4 и 13 и участвующий в формировании эозинофильного воспаления дыхательных путей [6]. В 2016 г. в журнале «Вопросы современной педиатрии» был опубликован обзор о роли периостина в качестве потенциального биомаркера эозинофильного воспаления дыхательных путей [7]. С момента публикации обзора появились новые данные об участии периостина в развитии БА у взрослых и детей. Ниже приведена современная информация о строении и синтезе периостина, его роли в развитии эозинофильного воспаления и ремоделировании дыхательных путей при

Natalia V. Shakhova^{1, 2}¹ Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation² Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

Periostin as a Biomarker of Bronchial Asthma

Immune inflammation regulated by CD4+ cells (T cells type 2) is integral to the pathogenesis of most cases of bronchial asthma (BA). However, not all mechanisms of chronic inflammation in BA are studied well enough. More recently the role of periostin (extracellular matrix protein) in development of eosinophilic inflammation and airway remodeling at BA has been revealed. The effect of periostin on BA course and development can be confirmed by its high expression in bronchial epithelium of patients with BA. This review shows current data on periostin structure and synthesis, correlation between periostin and BA course and development and pulmonary function test. Special attention is given to the periostin role in BA in children.

Key words: children, bronchial asthma, periostin, eosinophilic inflammation, airway remodeling, pulmonary function test.

(For citation: Shakhova Natalia V. Periostin as a Biomarker of Bronchial Asthma. Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics. 2019; 18 (5): 339–345. doi: 10.15690/vsp.v18i5.2056)

БА, а также описывается связь периостина с течением заболевания и функцией легких.

СТРУКТУРА ПЕРИОСТИНА

Периостин (periostin, POSTN; остеобластспецифический фактор, OSF-2) является секретлируемым белком внеклеточного матрикса. Ген периостина *POSTN* впервые выделен в 1993 г. из клеточной линии мышинового остеобласта MC3T3-E1 и описан как специфический для остеобластов фактор 2 [8]. Ген состоит из 23 экзонов, расположен на 13-й хромосоме [9]. Установлено, что периостин экспрессируется остеобластами, локализованными в тканях плода, в эмбриональной надкостнице, плаценте, сердечных клапанах, ткани надпочечников, легких, щитовидной железы [8]. Молекулярная масса периостина 90 кДа [10].

Молекула периостина состоит из аминотерминального домена (EMI), tandemного повтора из четырех доменов фасцилина I (FAS1) и карбоксильного концевой домена (CTR), включающего гепаринсвязывающий сайт на своем С-концевом сегменте. В связи с наличием четырех доменов FAS1 периостин относится к семейству фасцилинсвязывающих белков. FAS1 представляет собой древний домен клеточной адгезии, общий для растений, животных и бактерий [11, 12]. Домен EMI является небольшим модулем, богатым остатками цистеина, участвует в белок-белковых взаимодействиях [13] и может связываться с фибронектином [14]. Концевой домен периостина CTR содержит богатый аргинином гепаринсвязывающий участок, принимает участие в сборке фибронектина во внеклеточном матриксе [15].

СИНТЕЗ ПЕРИОСТИНА

Индукторы синтеза периостина

Экспрессия периостина может изменяться под действием различных молекулярных стимулов. К настоящему времени известно, что экспрессию гена периостина стимулируют цитокины IL4 и IL13, трансформирующий ростовой фактор бета (TGF β), ангиотензин II, фактор роста соединительной ткани 2, костный морфогенетический белок 2, механическое растяжение и биологически активные вещества, образующиеся при онкологических заболеваниях [16, 17].

В 1999 г. K. Horiuchi и соавт. продемонстрировали повышение экспрессии гена периостина в первичной клеточной культуре остеобластов новорожденных мышей под влиянием TGF β [18]. Позднее N. Yuuata и соавт. обнаружили стимулирующее влияние IL4 и IL13 на экспрессию гена периостина в культуре эпителиальных клеток бронхов [19]. Установлено, что IL4 связывается с двумя типами рецепторов к IL4 (тип 1 и 2 IL-4R), тогда как IL13 связывается со 2-м типом рецепторов — IL-4R, также называемым IL-13R. Последующие работы подтвердили индуцирующее действие IL4 и IL13 на экспрессию гена периостина [20, 21]. Поскольку IL4 и IL13 являются ключевыми медиаторами Th2-иммунного ответа, характерного для многих хронических аллергических заболеваний, повышение экспрессии гена периостина обнаружено не только при БА, но и других аллергических заболеваниях — атопическом дерматите [22], аллергическом конъюнктивите [23], эозинофильном эзофагите [24].

Периостинсинтезирующие клетки легких

Известны три вида клеток, продуцирующих периостин в легких — фибробласты, эпителиальные и эндотелиаль-

ные клетки. S. Sidhu и соавт. [25] обнаружили увеличение экспрессии гена периостина в эпителиальных клетках бронхов у пациентов с БА в ответ на стимуляцию IL13. При этом периостин секретировался в направлении к базальной части клеток. S. Shoda и соавт. [26] сообщили о секреции периостина капиллярными эндотелиальными клетками легких после их стимуляции IL4 и IL13. G. Takayama и соавт. [27] и M. Masuoka и соавт. [28] продемонстрировали способность легочных фибробластов пациентов с БА синтезировать периостин после их стимуляции IL4 и IL13. В 2017 г. K. Makita и соавт. [29] впервые в экспериментальном исследовании обнаружили способность клеток гладкой мускулатуры бронхов синтезировать периостин после их стимуляции IL13, причем синтез периостина был дозо- и времязависимым. Через 24 ч после стимуляции IL13 экспрессия гена периостина в клетках гладкой мускулатуры бронхов повышалась в 2,4 раза, а через 48 ч — в 5,3 раза. Однако авторы изучали влияние IL13 на синтез периостина в первичной клеточной культуре клеток гладкой мускулатуры бронхов человека, тогда как до настоящего времени не изучено влияние IL13 на синтез периостина клетками гладкой мускулатуры бронхов пациентов с БА. В этой связи можно предполагать, что при БА синтез периостина осуществляется не только фибробластами, эпителиальными и эндотелиальными клетками, но и клетками гладкой мускулатуры бронхов.

Поскольку периостин секретруется эпителиальными клетками в направлении к базальной поверхности, этот специфический белок проникает в кровоток через субэпителиальные кровеносные сосуды и может быть обнаружен в сыворотке и плазме крови. При изучении уровня периостина у здоровых респондентов обнаружены более высокие показатели этого белка у детей по сравнению со взрослыми [30]. H. Fujitani и соавт. [31] продемонстрировали более высокий уровень периостина в первые годы жизни детей, который снижался к возрасту 7 лет, а далее оставался сопоставимым с уровнем у взрослых.

РОЛЬ ПЕРИОСТИНА В ПАТОГЕНЕЗЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Связь периостина с воспалением

и ремоделированием дыхательных путей при БА

В большинстве случаев в основе патогенеза БА лежит Th2-тип иммунного ответа, регулируемый субпопуляцией CD4+ Т-клеток 2-го типа, известных как Т-хелперы 2-го типа, или Th2-клетки [32]. Ключевая роль в развитии этого типа иммунного ответа отводится IL4, IL5 и IL13, продуцируемым Th2-клетками в ответ на контакт с аллергенами [32]. Вирусы, бактерии и ирританты, стимулируя синтез эпителиальными клетками IL33, IL25 и тимического стромального лимфопоэтина, также способны активировать Th2-иммунный ответ [33].

В 2008 г. был предложен термин «эндотип» БА, определяющий подтип заболевания с определенными функциональными и патофизиологическими механизмами [34, 35]. Эндотип, в основе патогенеза которого лежит Th2-воспаление, назван T2-эндотипом БА, характеризующимся эозинофильным воспалением дыхательных путей с эозинофилией, увеличением числа тучных клеток, повышением уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе и частым сочетанием с атопией [36, 37]. Поскольку IL4 и IL13 являются не только ключевыми цитокинами T2-иммунного воспаления, но и индукторами экспрессии периостина клетками респираторного тракта,

особый интерес представляет изучение роли этого специфического белка в развитии БА.

Обзор литературы показывает, что периостин вносит значительный вклад в развитие БА [38]. Это подтверждается высокой экспрессией гена периостина в эпителиальных клетках легких при БА. Так, N. Yuuata и соавт. [19] впервые продемонстрировали повышение экспрессии гена периостина под действием IL4 и IL13 в эпителиальных клетках бронхов человека. P. Woodruff и соавт. [21] подтвердили стимулирующее действие IL13 на экспрессию гена периостина в эпителиальных клетках дыхательных путей при БА, обнаружив его 4-кратное повышение у пациентов с БА по сравнению со здоровыми лицами. J. Lopez-Guisa и соавт. [39] продемонстрировали повышение экспрессии гена периостина в 3,7 раза в эпителиальных клетках бронхов детей с БА по сравнению со здоровыми сверстниками, а экспрессия гена периостина в клетках эпителия бронхов после стимуляции IL4 и IL13 оказалась в 2,6 раза выше, чем до стимуляции. Повышение экспрессии этого специфического белка обнаруживается не только в эпителиальных клетках, но и клетках мокроты у пациентов с БА [40].

Точная роль периостина в развитии БА до настоящего времени не ясна. Однако предполагается его участие в рекрутинге эозинофилов с формированием эозинофильного воспаления дыхательных путей, развитии субэпителиального фиброза и образовании слизи бокаловидными клетками (рис.) [38].

По данным M. Johansson и соавт. [41], периостин усиливает индуцированную IL5 и IL3 адгезию эозинофилов крови пациентов с БА и стимулирует их хемотаксис в область высокой концентрации периостина в дыхательных путях. C. Blanchard и соавт. [42] подтвердили стимулирующее действие периостина на адгезию эозинофилов к белку экстрацеллюлярного матрикса — фибронектину.

Учитывая потенциальную роль периостина в накоплении эозинофилов в тканях, он рассматривается в качестве системного биомаркера эозинофильного воспаления дыхательных путей при БА [43, 44]. В частности, было

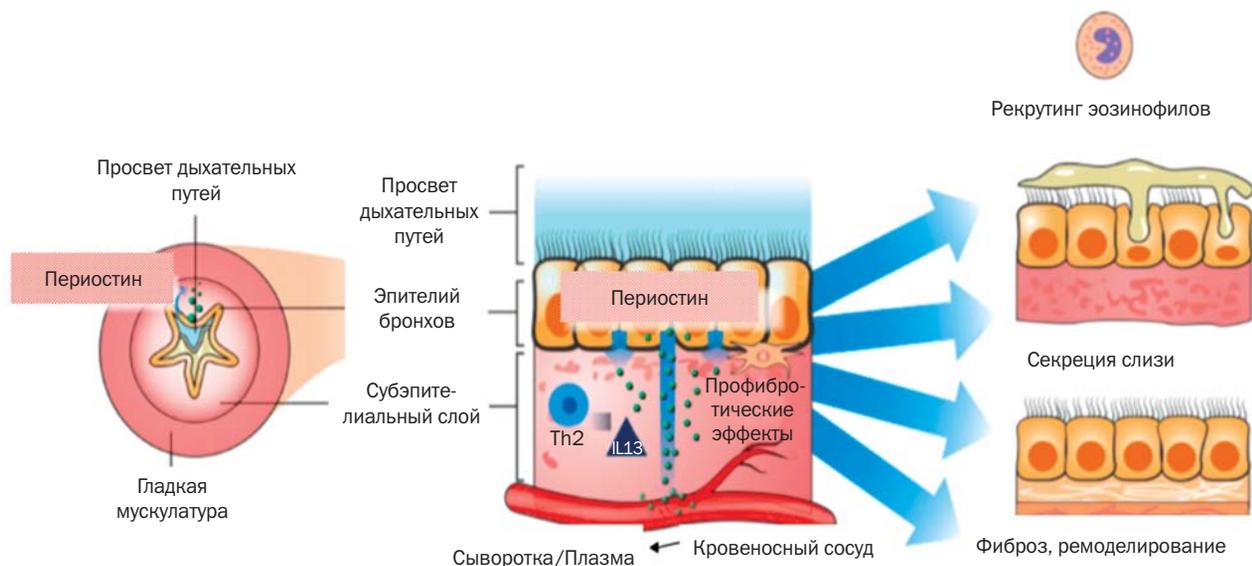
показано, что уровень сывороточного периостина наряду с уровнем оксида азота в выдыхаемом воздухе, общего иммуноглобулина (immunoglobulin, Ig) E и эозинофилов крови (с поправкой на пол, возраст и индекс массы тела) связан с выраженностью эозинофилии дыхательных путей у пациентов с тяжелой неконтролируемой БА [43].

Участие периостина в процессе ремоделирования дыхательных путей при БА нашло свое подтверждение в целом ряде научных работ, результаты которых были обобщены в научном обзоре [4]. Предполагается участие этого белка в развитии субэпителиального фиброза в связи с его способностью взаимодействовать с другими белками межклеточного матрикса — фибронектином, коллагеном V, тенасцином C [27]. Кроме этого, периостин связывает коллаген I типа, фибронектин и участвует в фибрилlogenезе коллагена [18]. Клетки могут связывать периостин через рецепторы клеточного интегрин, а стимуляция клеток периостином может влиять на клеточную адгезию, пролиферацию, миграцию и ангиогенез [45–47]. Этим объясняется участие периостина в инвазии и метастазировании различных опухолей [48]. S. Sidhu и соавт. [25] продемонстрировали положительную корреляцию ($r = 0,52$) между экспрессией гена периостина в эпителиальных клетках дыхательных путей пациентов с БА и толщиной базальной мембраны. По данным Y. Kanemitsu и соавт. [49], экспрессия периостина в субэпителиальном слое бронхов коррелирует с экспрессией коллагена I типа, а по данным M. Hoshino и соавт. [50], уровень сывороточного периостина коррелирует с толщиной базальных мембран дыхательных путей ($r = 0,71$).

Уровень сывороточного периостина при БА

Периостин секретируется эпителиальными клетками бронхов в направлении к базальной поверхности, проникает в субэпителиальные кровеносные сосуды и может быть обнаружен в сыворотке или плазме крови [25]. Поскольку периостин экспрессируется в клетках дыхательных путей при БА, предполагается, что уровень сыво-

Рис. Синтез периостина и его влияние на дыхательные пути при бронхиальной астме
Fig. Periostin synthesis and its effect on airway in BA patients



Примечание. Источник: K. Izuhara и соавт., 2016 [38]. Публикуется с разрешения правообладателя — American Thoracic Society.
Note. Source: K. Izuhara et al., 2016 [38]. Published by authority of the owner — American Thoracic Society.

роточного периостина отражает локальную продукцию этого белка [51].

В многоцентровом популяционном исследовании Европейского консорциума по изучению аллергических заболеваний и БА (The Global Allergy and Asthma European Network, GA2LEN) при изучении уровня сывороточного периостина у взрослых пациентов с БА и здоровых статистически значимых различий не обнаружено (62 и 66 нг/мл соответственно; $p > 0,05$) [52]. В других исследованиях, напротив, было показано, что у взрослых пациентов с БА уровень сывороточного периостина выше, чем у здоровых лиц [53–55]. В 2015 г. Y. Inoue и соавт. [30] не обнаружили различий в уровне сывороточного периостина у детей в возрасте 6–12 лет с аллергическими заболеваниями (из них 20% с БА) и их здоровых сверстников. В том же году J. Song и соавт. [56] показали, что уровень периостина у детей в возрасте 6–15 лет с БА выше, чем у здоровых (76 и 71 нг/мл; $p = 0,017$). Более того, была выявлена ассоциация уровня сывороточного периостина с гиперреактивностью бронхов по данным тестов с метахолином и маннитолом. В 2016 г. T. Inoue и соавт. [57] подтвердили этот результат для детей в возрасте 6–16 лет с БА, показав также хорошую диагностическую ценность сывороточного периостина (площадь под ROC-кривой 0,7) [52]. В 2019 г. J. Cho и соавт. [58] при изучении уровня сывороточного периостина у детей в возрасте 6–15 лет с БА, сопровождающейся индуцированным физической нагрузкой бронхоспазмом, также обнаружили более высокий уровень периостина по сравнению со здоровыми (134 и 112 нг/мл; $p = 0,012$). E. Basha и соавт. [59] продемонстрировали более высокий уровень сывороточного периостина у детей с БА в возрасте 3–11 лет по сравнению со здоровыми сверстниками (54 и 44 нг/мл; $p < 0,001$). Кроме этого, авторами установлен более высокий уровень сывороточного периостина при обострении астмы, чем вне обострения. С. Масальский и соавт. [60] и Н. Шахова и соавт. [61] получили результаты, аналогичные результатам зарубежных коллег, для выборки детей с БА в возрасте 6–18 и 3–6 лет.

Связь периостина с маркерами эозинофильного воспаления дыхательных путей при БА

Ассоциация уровня периостина с эозинофильным воспалением дыхательных путей была показана в большом числе исследований. Так, J. Simpson и соавт. [62] обнаружили более высокие уровни периостина в сыворотке крови и мокроте у пациентов с эозинофильной БА по сравнению с незозинофильной, а также показали корреляцию значений этих показателей с количеством эозинофилов в мокроте ($r = 0,422$ и $r = 0,364$ соответственно). В ряде исследований установлена положительная корреляция сывороточного периостина с такими маркерами эозинофильного воспаления дыхательных путей, как количество эозинофилов в мокроте [54, 62, 63], в крови [63], уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе [64, 65], уровне общего IgE [63–65]. S. Pavlidis и соавт. [66] установили, что сывороточный периостин является предиктором Th2-воспаления при тяжелой БА.

Данные о связи периостина с маркерами эозинофильного воспаления дыхательных путей у детей противоречивы. Ряд исследователей не обнаружил ассоциации сывороточного периостина с маркерами эозинофильного воспаления [67–69]. Вместе с тем T. Inoue и соавт. [57], Н. Шахова и соавт. [61] продемонстрировали корреляцию

сывороточного периостина с суррогатными маркерами эозинофильного воспаления дыхательных путей — количеством эозинофилов крови ($r = 0,28$ и $r = 0,35$ соответственно) и уровнем общего IgE ($r = 0,30$ и $r = 0,73$ соответственно), E. Basha и соавт. [59] — с количеством эозинофилов крови ($r = 0,32$). Таким образом, вопрос об использовании периостина в педиатрической практике в качестве биомаркера эозинофильного воспаления дыхательных путей остается открытым и требует дальнейшего исследования.

Связь периостина с течением БА Ассоциация уровня периостина с тяжестью и контролем БА

Исследования демонстрируют противоречивые данные о связи периостина с тяжестью БА. Так, M. Johansson и соавт. [65] не обнаружили различий уровня сывороточного периостина при тяжелой и нетяжелой БА (54 и 53 нг/мл соответственно), а A. Wardzynska и соавт. [70] не зафиксировали ассоциации периостина в конденсате выдыхаемого воздуха с тяжестью БА у взрослых пациентов. В других исследованиях, проведенных с участием взрослых пациентов, обнаружено повышение уровня периостина в сыворотке крови [71, 72], конденсате выдыхаемого воздуха и мокроте [73] при тяжелом течении БА по сравнению со среднетяжелым и легким течением заболевания. Например, E. Basha и соавт. [59] продемонстрировали более высокий уровень сывороточного периостина у детей 3–11 лет с тяжелой БА по сравнению с детьми с легким и среднетяжелым течением заболевания, а С. Масальский и соавт. [74] похоже различия в уровне сывороточного периостина выявили у детей 6–18 лет со среднетяжелым и легким течением астмы.

Ассоциация периостина с контролем симптомов БА и обострением

Ассоциацию сывороточного периостина с контролем над симптомами БА изучали в небольшом числе исследований. N. Scichilone и соавт. [75], например, анализировали связь уровня сывороточного периостина с контролем заболевания у взрослых пациентов со среднетяжелой БА, A. Licari и соавт. [68] — у детей с аллергической БА. В обоих случаях связи сывороточного периостина с контролем БА не обнаружено.

N. Scichilone и соавт. [75] и A. Wardzynska и соавт. [70] зафиксировали более высокий уровень сывороточного периостина у взрослых пациентов с обострениями БА в течение года по сравнению с пациентами без обострений: 4047 и 222 нг/мл, $p = 0,001$ [75], 27 и 19,5 нг/мл, $p = 0,036$ [70]. E. Basha и соавт. [59] выявили более высокий уровень сывороточного периостина в группе детей с обострением БА по сравнению с детьми вне обострения заболевания (60 и 48 нг/мл; $p < 0,001$), С. Масальский и соавт. [74] зафиксировали более высокие показатели сывороточного периостина у детей, имевших в течение года ≥ 3 обострений БА, по сравнению с детьми с меньшим числом обострений заболевания (5,55 и 3,26 нг/мл; $p = 0,016$), а Н. Шахова и соавт. [61] продемонстрировали положительную корреляцию сывороточного периостина с частотой обострений БА у детей ($r = 0,53$).

Ассоциация периостина с другими характеристиками течения БА

Стимулирующее влияние периостина на развитие IgE-зависимого воспаления продемонстрировали J. Bentley

и соавт. [76] в экспериментальном исследовании на двух линиях мышей — синтезирующих и не синтезирующих периостин. После интраназального введения экстракта клещей домашней пыли (с повторным введением через 7, 14, 15 и 16 сут) у мышей, синтезирующих периостин, отмечены более высокая чувствительность дыхательных путей к метахолину, а также более выраженное перибронхиальное воспаление, метаплазия слизистой оболочки и синтез Th2-клетками IL13 по сравнению с мышами, не синтезирующими периостин.

A. James и соавт. [52] при обследовании взрослых пациентов с БА не обнаружили ассоциации уровня сывороточного периостина с IgE-зависимой сенсибилизацией к ингаляционным аллергенам. Напротив, A. Patelis и соавт. [77] установили более высокие уровни сывороточного периостина у пациентов с БА, сенсибилизированных к пищевым и ингаляционным аллергенам, по сравнению с пациентами, сенсибилизированными только к ингаляционным аллергенам. T. Inoue и соавт. [57] при обследовании детей 6–16 лет с БА установили положительную корреляцию сывороточного периостина с уровнем специфических IgE к клещам домашней пыли ($r = 0,29$, $p = 0,035$).

Ассоциация периостина с функцией внешнего дыхания

По данным Y. Kanemitsu и соавт. [78], высокий уровень сывороточного периостина (> 95 нг/мл) у пациентов с БА является независимым предиктором экспрессии гена периостина, снижения объема форсированного выдоха за 1 сек (ОФВ₁) и предиктором снижения ОФВ₁ на ≥ 30 мл в год. A. Mansur и соавт. [79] и J. Fingleton и соавт. [80] описали отрицательную корреляцию уровня сывороточного периостина с ОФВ₁ ($r = -0,34$ и $r = -0,13$ соответственно), I. Vobolea и соавт. [64] и K. Takahashi и соавт. [63] — отрицательную корреляцию уровня сывороточного периостина с показателем ОФВ₁/ФЖЕЛ ($r = -0,28$ и $r = -0,23$ соответственно). ROC-анализ продемонстрировал удовлетворительную диагностическую ценность сывороточного периостина в качестве предиктора фиксированной обструкции

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Akids CA, Agache I. Global atlas of asthma. Zurich, European Academy of Allergy and Clinical Immunology; 2013. pp. 7–9.
2. Cezmi AI, Chivato AT, Hellings P, et al. (ed.). EAACI WHITE PAPER on Research, Innovation and Quality Care. European Academy of Allergy and Clinical Immunology; 2018.
3. Global strategy for asthma management and prevention [update 2019]. Global Initiative for Asthma; 2019. Available from: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/06/GINA-2019-main-report-June-2019-wms.pdf>.
4. James A, Hedlin G. Biomarkers for the phenotyping and monitoring of asthma in children. *Curr Treat Options Allergy*. 2016;3(4): 439–452. doi: 10.1007/s40521-016-0106-0.
5. Nuzzo PV, Buzzatti G, Ricci F, et al. Periostin: a novel prognostic and therapeutic target for genitourinary cancer? *Clin Genitourin Cancer*. 2014;12(5):301–311. doi: 10.1016/j.clgc.2014.02.005.
6. Takayama G, Arima K, Kanaji T, et al. Periostin: a novel component of subepithelial fibrosis of bronchial asthma downstream of IL-4 and IL-13 signals. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(1):98–104. doi: 10.1016/j.jaci.2006.02.046.
7. Соболюк Н.В., Гапоненко В.П., Бочанцев С.В., и др. Потенциальная роль сывороточного периостина в ранней диагностике бронхиальной астмы у детей // *Вопросы современной педиатрии*. — 2016. — Т. 15. — № 5. — С. 452–456. [Soboljuk NV, Gaponenko VP, Bochancev SV, et al. Potential role of serum periostin in the early detection of bronchial asthma in children. *Current*

дыхательных путей у пациентов с БА (площадь под ROC-кривой 0,69) [63].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют об участии периостина в развитии воспаления дыхательных путей при БА, что подтверждается высокой экспрессией гена *POSTN* эпителиальными клетками легких пациентов с БА. Экспрессию периостина стимулируют ключевые цитокины Th2-иммунного ответа — IL4 и IL13. Эти цитокины, лежащие в основе T2-эндотипа БА, протекающей с эозинофильным воспалением дыхательных путей. Возможность применения периостина в качестве биомаркера эозинофильного воспаления подтверждена в ряде исследований. Показана корреляция уровня периостина с количеством эозинофилов в мокроте и периферической крови, с уровнем оксида азота в выдыхаемом воздухе, а также с уровнем общего IgE крови. Связь уровня периостина с показателями функции легких и характеристикой БА (тяжесть, частота обострений) указывает на потенциальную применимость этого биомаркера не только для фенотипирования пациентов, но и для мониторинга течения заболевания, прогнозирования риска обострений.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор статьи подтвердил отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

Н. В. Шахова

<http://orcid.org/0000-0002-7143-8259>

Pediatrics. 2016;15(5):452–456. (In Russ.) doi: 10.15690/vsp.v15i5.1619.

8. Takeshita S, Kikuno R, Tezuka K, Amann E. Osteoblast-specific factor 2: cloning of a putative bone adhesion protein with homology with the insect protein fasciclin I. *Biochem J*. 1993;294(1): 271–278. doi: 10.1042/bj2940271.

9. Hoersch S, Andrade-Navarro MA. Periostin shows increased evolutionary plasticity in its alternatively spliced region. *BMC Evo Biol*. 2010;28:10–30. doi: 10.1186/1471-2148-10-30.

10. Kudo A. Introductory review: periostin — gene and protein structure. *Cell Mol Life Sci*. 2017;74(23):4259–4268. doi: 10.1007/s00018-017-2643-5.

11. Huber O, Sumper M. Algal-CAMs: isoforms of a cell adhesion molecule in embryos of the alga *Volvox* with homology to *Drosophila* fasciclin I. *EMBO J*. 1994;13(18):4212–4222. doi: 10.1002/j.1460-2075.1994.tb06741.x.

12. Ulstrup JC, Jeansson S, Wiker HG, Harboe M. Relationship of secretion pattern and MPB70 homology with osteoblast-specific factor 2 to osteitis following *Mycobacterium bovis* BCG vaccination. *Infect Immun*. 1995;63(2):672–675.

13. Doliana R, Bot S, Bonaldo P, Colombatti A. EMI, a novel cysteine-rich domain of EMILINs and other extracellular proteins, interacts with the gC1q domains and participates in multimerization. *FEBS Lett*. 2000;484(2):164–168. doi: 10.1016/S0014-5793(00)02140-2.

14. Kii I, Nishiyama T, Kudo A. Periostin promotes secretion of fibronectin from the endoplasmic reticulum. *Biochem Biophys Res Commun*. 2016;470(4):888–893. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.01.139.
15. Van Vliet AI, van Alderwegen IE, Baelde HJ, et al. Fibronectin accumulation in glomerulosclerotic lesions: self-assembly sites and the heparin II binding domain. *Kidney Int*. 2002;61(2):481–489. doi: 10.1046/j.1523-1755.2002.00159.x.
16. Conway SJ, Izuhara K, Kudo Y, et al. The role of periostin in tissue remodeling across health and disease. *Cell Mol Life Sci*. 2014;71(7):1279–1288. doi: 10.1007/s00018-013-1494-y.
17. Rosselli-Murai LK, Almeida LO, Zagni C, et al. Periostin responds to mechanical stress and tension by activating the MTOR signaling pathway. *PLoS One*. 2013;8(12):e83580. doi: 10.1371/journal.pone.0083580.
18. Horiuchi K, Amizuka N, Takeshita S, et al. Identification and characterization of a novel protein, periostin with restricted expression to periosteum and periodontal ligament and increased expression by transforming growth factor β . *J Bone Miner Res*. 1999;14(7):1239–1249. doi: 10.1359/jbmr.1999.14.7.1239.
19. Yuyama N, Davies DE, Akaiwa M, et al. Analysis of novel disease-related genes in bronchial asthma. *Cytokine*. 2002;19(6):287–296. doi: 10.1006/cyto.2002.1972.
20. Izuhara K, Arima K, Yasunaga S. IL-4 and IL-13: their pathological roles in allergic diseases and their potential in developing new therapies. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*. 2002;1(3):263–269. doi: 10.2174/1568010023344661.
21. Woodruff PG, Boushey HA, Dolgopov GM, et al. Genome-wide profiling identifies epithelial cell genes associated with asthma and with treatment response to corticosteroids. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(40):15858–15863. doi: 10.1073/pnas.0707413104.
22. Uysal P, Birtekocak F, Karul AB. The relationship between serum TARC, TSLP and POSTN levels and childhood atopic dermatitis. *Clin Lab*. 2017;63(7):1071–1077. doi: 10.7754/Clin.Lab.2017.161107.
23. Fujishima H, Okada N, Matsumoto K, et al. The usefulness of measuring tear periostin for the diagnosis and management of ocular allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(2):459–467.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2015.11.039.
24. Politi E, Angelakopoulou A, Grapsa D, et al. Filaggrin and periostin expression is altered in eosinophilic esophagitis and normalized with treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;65(1):47–52. doi: 10.1097/MPG.0000000000001419.
25. Sidhu SS, Yuan S, Innes AL, et al. Roles of epithelial cell-derived periostin in TGF- β activation, collagen production, and collagen gel elasticity in asthma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(32):14170–14175. doi: 10.1073/pnas.1009426107.
26. Shoda T, Futamura K, Kobayashi F, et al. Cell type-dependent effects of corticosteroid on periostin production by primary human tissue cells. *Allergy*. 2013;68(11):1467–1470. doi: 10.1111/all.12240.
27. Takayama G, Arima K, Kanaji T, et al. Periostin: a novel component of subepithelial fibrosis of bronchial asthma downstream of IL-4 and IL-13 signals. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(1):98–104. doi: 10.1016/j.jaci.2006.02.046.
28. Masuoka M, Shiraishi H, Ohta S, et al. Periostin promotes chronic allergic inflammation in response to Th2 cytokines. *J Clin Invest*. 2012;122(7):2590–2600. doi: 10.1172/JCI58978.
29. Makita K, Mikami Y, Matsuzaki H, et al. Mechanism of periostin production in human bronchial smooth muscle cells. *Int Arch Allergy Immunol*. 2018;175(1–2):26–35. doi: 10.1159/000485892.
30. Inoue Y, Izuhara K, Ohta S, et al. No increase in the serum periostin level is detected in elementary school-age children with allergic diseases. *Allergol Int*. 2015;64(3):289–290. doi: 10.1016/j.alit.2015.04.001.
31. Fujitani H, Kasuga S, Ishihara T, et al. Age-related changes in serum periostin level in allergic and non-allergic children. *Allergol Int*. 2019;68(2):285–286. doi: 10.1016/j.alit.2018.12.006.
32. Voehringer D, Reese TA, Huang X, et al. Type 2 immunity is controlled by IL-4/IL-13 expression in hematopoietic non-eosinophil cells of the innate immune system. *J Exp Med*. 2006;203:1435–1446. doi: 10.1084/jem.20052448.
33. Fahy JV. Type 2 inflammation in asthma — present in most, absent in many. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(1):57–65. doi: 10.1038/nri3786.
34. Agache IO. From phenotypes to endotypes to asthma treatment. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2013;13:249–256. doi: 10.1097/ACI.0b013e32836093dd.
35. Green RH, Brightling CE, Woltmann G, et al. Analysis of induced sputum in adults with asthma: identification of subgroup with isolated sputum neutrophilia and poor response to inhaled corticosteroids. *Thorax*. 2002;57(10):875–879. doi: 10.1136/thorax.57.10.875.
36. GINA Difficult-to-treat and severe asthma in adolescent and adult patient. Global Initiative for Asthma; 2019. Available from: <https://ginasthma.org>.
37. Dougherty RH, Sidhu SS, Raman K, et al. Accumulation of intraepithelial mast cells with a unique protease phenotype in TH2-high asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(5):1046–1053.e8. doi: 10.1016/j.jaci.2010.03.003.
38. Izuhara K, Conway SJ, Moore BB, et al. Roles of periostin in respiratory disorders. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(9):949–956. doi: 10.1164/rccm.201510-2032PP.
39. Lopez-Guisa JM, Powers C, File D, et al. Airway epithelial cells from asthmatic children differentially express proremodeling factors. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(4):990–997. e996. doi: 10.1016/j.jaci.2011.11.035.
40. Peters MC, Mekonnen ZK, Yuan S, et al. Measures of gene expression in sputum cells can identify T2-high and T2-low subtypes of asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(4):388–394. doi: 10.1016/j.jaci.2013.07.036.
41. Johansson MW, Annis DS, Mosher DF. aMb2 integrin-mediated adhesion and motility of IL-5 stimulated eosinophils on periostin. 2013;48(4):503–510. doi: 10.1165/rcmb.2012-01500C.
42. Blanchard C, Mingler MK, McBride M, et al. Periostin facilitates eosinophil tissue infiltration in allergic lung and esophageal responses. *Mucosal Immunol*. 2008;1(4):289–296. doi: 10.1038/mi.2008.15.
43. Jia G, Erickson RW, Choy DF, et al. Bronchoscopic exploratory research study of Biomarkers in Corticosteroid-Refractory Asthma (BOBCAT) Study Group. Periostin is a systemic biomarker of eosinophilic airway inflammation in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130:647–654.e10. doi: 10.1016/j.jaci.2012.06.025.
44. Wagener AH, de Nijs SB, Lutter R, et al. External validation of blood eosinophils, FE(NO) and serum periostin as surrogates for sputum eosinophils in asthma. *Thorax*. 2015;70(2):115–120. doi: 10.1136/thoraxjnl-2014-205634.
45. O'Dwyer DN, Moore BB. Role of periostin in lung fibrosis and airway remodeling. *Cell Mol Life Sci*. 2017;74(23):4305–4314. doi: 10.1007/s00018-017-2649-z.
46. Kudo A. Periostin in fibroblastogenesis for tissue regeneration: periostin actions inside and outside the cell. *Cell Mol Life Sci*. 2011;68(19):3201–3207. doi: 10.1007/s00018-011-0784-5.
47. Gillan L, Matei D, Fishman DA, et al. Periostin secreted by epithelial ovarian carcinoma is a ligand for α (V) β (3) and α (V) β (5) integrins and promotes cell motility. *Cancer Res*. 2002;62(18):5358–5364.
48. Ruan K, Bao S, Ouyang G. The multifaceted role of periostin in tumorigenesis. *Cell Mol Life Sci*. 2009;66(14):2219–2230. doi: 10.1007/s00018-009-0013-7.
49. Kanemitsu Y, Ito I, Niimi A, et al. Osteopontin and periostin associate with a 20-year decline of pulmonary function in asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190(4):472–474. doi: 10.1164/rccm.201403-0562LE.
50. Hoshino M, Ohtawa J, Akitsu K. Association of airway wall thickness with serum periostin in steroid-naive asthma. *Allergy Asthma Proc*. 2016;37(3):225–230. doi: 10.2500/aap.2016.37.3945.
51. Izuhara K, Arima K, Ohta S, et al. Periostin in allergic inflammation. *Allergol Int*. 2014;63(2):143–151. doi: 10.2332/allergolint.13-RAI-0663.
52. James A, Janson C, Malinovschi A, et al. Serum periostin relates to type-2 inflammation and lung function in asthma: data from the large population-based cohort Swedish GA(2)LEN. *Allergy*. 2017;72(11):1753–1760. doi: 10.1111/all.13181.
53. Kanemitsu Y, Matsumoto H, Izuhara K, et al. Increased periostin associates with greater airflow limitation in patients receiving inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(2):305–312. doi: 10.1016/j.jaci.2013.04.050.

54. Matsusaka M, Kabata H, Fukunaga K, et al. Phenotype of asthma related with high serum periostin levels. *Allergol Int.* 2015;64(2):175–180. doi: 10.1016/j.alit.2014.07.003.
55. Solanki B, Prakash A, Rehan HS, Gupta LK. Effect of inhaled corticosteroids on serum periostin levels in adult patients with mild-moderate asthma. *Allergy Asthma Proc.* 2019;40(1):32–34. doi: 10.2500/aap.2019.40.4179.
56. Song JS, You JS, Jeong SI, et al. Serum periostin levels correlate with airway hyper-responsiveness to methacholine and mannitol in children with asthma. *Allergy.* 2015;70(6):674–681. doi: 10.1111/all.12599.
57. Inoue T, Akashi K, Watanabe M, et al. Periostin as a biomarker for the diagnosis of pediatric asthma. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016;27(5):521–526. doi: 10.1111/pai.12575. 12.
58. Cho JH, Kim K, Yoon JW, et al. Serum levels of periostin and exercise-induced bronchoconstriction in asthmatic children. *World Allergy Organ J.* 2019;(12):1–7. doi: 10.1016/j.waojou.2018.11.004.
59. El Basha NR, Osman HM, Abdelaal AA, et al. Increased expression of serum periostin and YKL40 in children with severe asthma and asthma exacerbation. *J Investig Med.* 2018;66(8):1102–1108. doi: 10.1136/jim-2017-000680.
60. Масальский С.С., Калмыкова А.С., Уханова О.П. Комплексная оценка сывороточного периостина — нового маркера аллергического воспаления при неконтролируемой бронхиальной астме у детей // *Российский аллергологический журнал.* — 2018. — Т. 15. — № S1–2. — С. 55–57. [Masal'skij SS, Kalmykova AS, Uhanova OP. Complex evaluation of serumperiostin — new marker of allergic inflammation at uncontrolled bronchial asthma at children. *Rossijskij allergologicheskij zhurnal.* 2018;15(S1-2):55–57. (In Russ).]
61. Шахова Н.В., Камалтынова Е.М., Кашиная Т.С. Диагностика бронхиальной астмы у детей в возрасте 3–6 лет с применением сывороточного периостина и суррогатных маркеров эозинофильного воспаления (эозинофилы крови и уровень общего IgE): одномоментное исследование // *Вопросы современной педиатрии.* — 2019. — Т. 18. — № 2. — С. 118–124. [Shakhova NV, Kamaltynova EM, Kashinskaya TS. Diagnosis of bronchial asthma in children 3–6 years old by using serum periostin and surrogate markers of eosinophilic inflammation (blood eosinophils and total IgE): a cross-sectional study *Current Pediatrics.* 2019;18(2): 118–124. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v18i2.2014.
62. Simpson JL, Yang IA, Upham JW, et al. Periostin levels and eosinophilic inflammation in poorly-controlled asthma. *BMC Pulm Med.* 2016;16(1):67. doi: 10.1186/s12890-016-0230-4.
63. Takahashi K, Meguro K, Kawashima H, et al. Serum periostin levels serve as a biomarker for both eosinophilic airway inflammation and fixed airflow limitation in well-controlled asthmatics. *J Asthma.* 2019;56(3): 236–243. doi: 10.1080/02770903.2018.1455855.
64. Bobolea I, Barranco P, Del Pozo V, et al. Sputum periostin in patients with different severe asthma phenotypes. *Allergy.* 2015;70(5):540–546. doi: 10.1111/all.12580.
65. Johansson MW, Evans MD, Crisafi GM, et al. Serum periostin is associated with type 2 immunity in severe asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(6):1904–1907.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2015.12.1346.
66. Pavlidis S, Takahashi K, Ng Kee Kwong F, et al. T2-high in severe asthma related to blood eosinophil, exhaled nitric oxide and serum periostin. *Eur Respir J.* 2019;53(1). pii: 1800938. doi: 10.1183/13993003.00938-2018.
67. Habernau Mena A, Del Pozo Abejon V, Rodriguez Vidigal FF, Bobadilla Gonzalez P. Role of periostin in uncontrolled asthma in children (DADO study). *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2017;27(5):291–298. doi: 10.18176/jiaci.0144.
68. Licari A, Brambilla I, Sacchi L, et al. Periostin, type 2 biomarker, is not associated with asthma control grade in asthmatic allergic children. *Respir Med.* 2019;151:118–120. doi: 10.1016/j.rmed.2019.04.010.
69. Масальский С.С. *Диагностическая значимость уровней сывороточного периостина и витамина D при бронхиальной астме у детей школьного возраста:* Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Ставрополь, 2018. — 23 с. [Masal'skij SS. *Diagnosticheskaja znachimost' urovnej syvorotochnogo periostina i vitamina D pri bronhial'noj astme u detej shkol'nogo vozrasta.* (dissertation abstract) Stavropol', 2018. (In Russ).] Доступно по: <https://search.rsl.ru/ru/record/01008719030>. Ссылка активна на 15.04.2019.
70. Wardzynska A, Makowska JS, Pawelczyk M, et al. Periostin in exhaled breath condensate and in serum of asthmatic patients: relationship to upper and lower airway disease. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2017;9(2):126–132. doi: 10.4168/aa.2017.9.2.126.
71. Lee Y, Lee JH, Yang EM, 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. doi: 10.4168/aa.2019.11.3.394.
72. Yasuda M, Harada N, Harada S, et al. Characterization of tenascin-C as a novel biomarker for asthma: utility of tenascin-C in combination with periostin or immunoglobulin E. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2018;14:72. doi: 10.1186/s13223-018-0300-7.
73. Carpagnano GE, Scioscia G, Lacedonia D, et al. Looking for airways periostin in severe asthma: could be useful for clustering type 2 endotype? *Chest.* 2018;154(5):1083–1090. doi: 10.1016/j.chest.2018.08.1032.
74. Масальский С.С., Калмыкова А.С., Уханова О.П., и др. Использование сывороточного периостина в качестве маркера обострений астмы у детей // *Аллергология и иммунология в педиатрии.* — 2018. — № 4. — С. 37–48. [Masal'skij SS, Kalmykova AS, Uhanova OP, et al. Use serum periostin as marker of worsening pediatric allergic asthma. *Allergology and Immunology in Pediatrics.* 2018;(4):37–48. (In Russ).]
75. Scichilone N, Crimi C, Benfante A, et al. Higher serum levels of periostin and the risk of exacerbations in moderate asthmatics. *Asthma Res Pract.* 2016;2:1. doi 10.1186/s40733-015-0019-x.
76. Bentley JK, Chen Q, Hong JY, et al. Periostin is required for maximal airways inflammation and hyperresponsiveness in mice. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(6):1433–1442. doi: 10.1016/j.jaci.2014.05.029.
77. Patelis A, Alving K, Middelveld R, et al. IgE sensitization to food allergen and airborne allergens in relation to biomarkers of type 2 inflammation in asthma. *Clin Exp Allergy.* 2018;48(9):1147–1154. doi: 10.1111/cea.13165.
78. Kanemitsu Y, Matsumoto H, Izuhara K, et al. Increased periostin associates with greater airflow limitation in patients receiving inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(2): 305–312. doi: 10.1016/j.jaci.2013.04.050
79. Mansur AH, Srivastava S, Sahal A. Disconnect of type 2 biomarkers in severe asthma' dominated by FeNo as a predictor of exacerbations and periostin as predictor of reduced lung function. *Respir Med.* 2018;143:31–38. doi: 10.1016/j.rmed.2018.08.005.
80. Fingleton J, Braithwaite I, Travers J, et al.; NZRHS Study Group. Serum periostin in obstructive airways disease. *Eur Respir J.* 2016;47(5):1383–1391. doi: 10.1183/13993003.01384-2015.