

НЕЙТРОФИЛЬНЫЙ ЖЕЛАТИНАЗА-АССОЦИИРОВАННЫЙ ЛИПОКАЛИН - МАРКЕР  
НЕКОНТРОЛИРУЕМОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

NEUTROPHIL GELATINASE-ASSOCIATED LIPOCALIN IS A MARKER OF UNCONTROLLED  
CHILDHOOD ASTHMA

10.15789/1563-0625-NGA-3387

**НЕЙТРОФИЛЬНЫЙ ЖЕЛАТИНАЗА-АССОЦИИРОВАННЫЙ  
ЛИПОКАЛИН КАК МАРКЕР НЕЙТРОФИЛЬНОГО ПАТТЕРНА  
ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ НЕКОНТРОЛИРУЕМОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ  
АСТМЕ У ДЕТЕЙ**

Терещенко С. Ю.<sup>1</sup>,

Шубина М. В.<sup>1</sup>,

Горбачева Н. Н.<sup>1</sup>,

Перетяцько О. В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр  
Сибирского отделения Российской академии наук» (ФИЦ КНЦ СО РАН)  
Научный исследовательский институт Медицинских проблем Севера (НИИ  
МПС), Россия, г. Красноярск

НЕЙТРОФИЛЬНЫЙ ЖЕЛАТИНАЗА-АССОЦИИРОВАННЫЙ ЛИПОКАЛИН - МАРКЕР  
НЕКОНТРОЛИРУЕМОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

NEUTROPHIL GELATINASE-ASSOCIATED LIPOCALIN IS A MARKER OF UNCONTROLLED  
CHILDHOOD ASTHMA

10.15789/1563-0625-NGA-3387

**NEUTROPHIL GELATINASE-ASSOCIATED LIPOCALIN AS A MARKER  
OF NEUTROPHILIC INFLAMMATION PATTERN IN UNCONTROLLED  
CHILDHOOD ASTHMA**

Tereshchenko S. Y. <sup>a</sup>,

Shubina M. V. <sup>a</sup>,

Gorbacheva N. N. <sup>a</sup>,

Peretyatko O. V. <sup>a</sup>

<sup>a</sup> “Federal Research Center “Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences” (FRC KSC SB RAS), Research Institute for Medical Problems in the North (RIMPN), Krasnoyarsk, Russia

## Резюме

Бронхиальная астма остается одним из наиболее распространенных хронических заболеваний респираторного тракта у детей, при этом около половины детей с астмой демонстрируют неконтролируемое течение заболевания. Маркеры эозинофильного эндотипа бронхиальной астмы хорошо изучены, однако нейтрофильный эндотип, особенно у детей, исследован недостаточно, при этом надежные сывороточные/плазменные маркеры нейтрофильного паттерна воспаления при БА не известны. **Цель исследования:** Определить диагностическую значимость концентрации нейтрофильного желатиназа-ассоциированного липокалина (Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin, NGAL) в плазме крови в отношении степени контролируемости бронхиальной астмы у детей. **Материалы и методы:** Обследовано 132 ребенка с БА в возрасте 6-17 лет (средний возраст  $12.5 \pm 3.5$  года; 81 мальчик/51 девочка). Степень контроля БА оценивали опросником "Asthma Control Test". Выделены группы: контролируемая БА (n=21), частично контролируемая (n=47) и неконтролируемая БА (n=64). Концентрацию NGAL в плазме крови определяли методом автоматического иммуноферментного анализа. Статистический анализ включал критерий Краскела-Уоллиса, U-критерий Манна-Уитни, корреляционный анализ Спирмена и порядковую логистическую регрессию. **Результаты:** У детей с неконтролируемой БА уровень NGAL был статистически значимо выше по сравнению с группами контролируемой и частично контролируемой БА (p=0.043). NGAL положительно коррелировал с абсолютным количеством нейтрофилов в периферической крови (r=0.272; p<0.001), и не показал связи с маркерами эозинофильного эндотипа БА (общий IgE, эозинофилы). При этом нами не было выявлено различий в концентрации NGAL в зависимости от степени тяжести БА (тест Краскела-Уоллиса p = 0.420) и фазы заболевания (ремиссия (n = 46) – 103 (63-185) нг/мл, обострение на фоне ОРВИ (n = 14) – 105 (66.8-156) нг/мл, обострение без признаков ОРВИ (n = 72) – 138 (90.5-207) нг/мл; тест Краскела-Уоллиса p = 0.310). Порядковая логистическая регрессия показала, что повышение NGAL на каждые 10 нг/мл увеличивает вероятность ухудшения контроля БА на 5% (ОШ=1.05; 95% ДИ: 1.01-1.09; p=0.022) независимо от пола, возраста и тяжести заболевания. **Заключение:** Плазменная концентрация NGAL является независимым биомаркером неконтролируемого течения БА у детей, отражающим преимущественно нейтрофильный паттерн воспаления. NGAL может использоваться как доступный скрининговый инструмент для раннего выявления детей с риском потери контроля БА, требующих коррекции терапии.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, дети, нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин (NGAL), контроль астмы, нейтрофильное воспаление, биомаркер.

### Abstract

Asthma remains one of the most common chronic respiratory diseases in children, with about half of children with asthma experiencing uncontrolled disease progression. Markers of the eosinophilic endotype of asthma are well studied, but the neutrophilic endotype, especially in children, has not been sufficiently researched, and reliable serum/plasma markers of the neutrophilic pattern of inflammation in asthma are unknown. Objective: To determine the diagnostic significance of plasma concentrations of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in relation to asthma control in children. **Materials and methods:** 132 children with asthma aged 6-17 years (mean age  $12.5 \pm 3.5$  years; 81 boys/51 girls) were examined. The degree of asthma control was assessed using the Asthma Control Test questionnaire. The following groups were identified: controlled asthma ( $n=21$ ), partially controlled asthma ( $n=47$ ), and uncontrolled asthma ( $n=64$ ). NGAL concentration in blood plasma was determined using an automated immunoassay. Statistical analysis included the Kruskal-Wallis test, Mann-Whitney U test, Spearman's correlation analysis, and ordinal logistic regression. **Results:** In children with uncontrolled asthma, NGAL levels were statistically significantly higher compared to the controlled and partially controlled asthma groups ( $p=0.043$ ). NGAL correlated positively with the absolute number of peripheral blood neutrophils ( $r=0.272$ ;  $p<0.001$ ) and showed no association with markers of eosinophilic asthma endotype (total IgE, eosinophils). At the same time, we did not find any differences in NGAL concentration depending on the asthma severity (Kruskal-Wallis test  $p = 0.420$ ) and the phase of the disease (remission ( $n = 46$ ) – 103 (63-185) ng/ml, exacerbation against the background of viral infection ( $n = 14$ ) – 105 (66.8-156) ng/mL, exacerbation without signs of viral infection ( $n = 72$ ) – 138 (90.5-207) ng/mL; Kruskal-Wallis test  $p = 0.310$ ). Ordinal logistic regression showed that an increase in NGAL by every 10 ng/ml increases the likelihood of worsening asthma control by 5% (OR=1.05; 95% CI: 1.01-1.09;  $p=0.022$ ) regardless of gender, age, and disease severity. **Conclusion:** Plasma NGAL concentration is an independent biomarker of uncontrolled asthma in children, reflecting a predominantly neutrophilic inflammation pattern. NGAL may be used as a screening tool for the early identification of children at risk of losing asthma control and requiring treatment adjustment.

**Keywords:** bronchial asthma, children, neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), asthma control, neutrophilic inflammation, biomarker.

## 1 Введение

2 Бронхиальная астма (БА) остается одним из наиболее распространенных  
3 хронических заболеваний дыхательной системы у детей во всем мире. По  
4 данным исследования глобального бремени болезней 2021 года, глобальная  
5 распространенность астмы среди детей и подростков составляет более 4000 на  
6 100 000 населения [1]. Несмотря на наличие эффективных методов лечения и  
7 современных рекомендаций, неконтролируемое течение заболевания остается  
8 серьезной клинической проблемой [2].

9 Неконтролируемая астма у детей приводит к множественным  
10 неблагоприятным исходам как в краткосрочной, так и в долгосрочной  
11 перспективе. Около половины детей с астмой могут иметь неконтролируемое  
12 течение заболевания и демонстрируют значительное снижение качества  
13 жизни, связанного со здоровьем [3]. Несоблюдение режима базисной терапии,  
14 сопутствующие заболевания дыхательных путей, ожирение, низкий уровень  
15 образования родителей, воздействие табачного дыма и низкий социальный  
16 статус являются некоторыми из факторов риска недостаточного контроля БА  
17 у детей [3, 2].

18 Кроме указанных социальных и поведенческих факторов риска низкий  
19 контроль БА у детей также может быть обусловлен комплексом  
20 биологических факторов, включающих воспалительные механизмы,  
21 иммунологические дисбалансы и генетические предрасположенности.  
22 Понимание этих факторов критически важно для персонализированного  
23 подхода к лечению, основанного на контроле над симптомами, и  
24 профилактике обострений.

25 В настоящее время выделяют несколько воспалительных эндотипов БА,  
26 ассоциированных с ответом на существующие режимы базисной и  
27 биологической терапии: эозинофильный (T2-high), нейтрофильный, мало-  
28 гранулоцитарный и смешанный гранулоцитарный [4]. Последние три  
29 эндотипа нередко объединяют, как T2-low эндотип БА.

30 Маркеры эозинофильного эндотипа БА, ассоциированные с  
31 недостаточным контролем заболевания, хорошо известны: эозинофилия  
32 периферической крови и индуцированной мокроты, фракционированный  
33 оксид азота выдыхаемого воздуха (FeNO). Так, для детей со среднетяжелой и  
34 тяжелой неконтролируемой астмой пороговое значение периферических  
35 эозинофилов  $\geq 300$  клеток/мм<sup>3</sup> принято как маркер, предиктивный для ответа  
36 на анти-IL-4/13 и анти-IL-5 биологическую терапию [5]. Эозинофилы  
37 индуцированной мокроты ( $\geq 2$ -3% от всех клеток) более специфичны для Th2-  
38 воспаления и независимо ассоциируются с контролем астмы, снижением FEV<sub>1</sub>  
39 и риском обострений [6, 7]. Повышенные уровни FeNO ассоциируются с  
40 повышенным риском обострений, снижением контроля астмы и  
41 прогрессирующей потерей функции легких [8].

42 Исследования циркулирующих цитокинов у детей с БА часто выявляют  
43 повышение концентраций Th2-цитокинов (IL-4, IL-5, IL-13); при

44 этом интерлейкин-13 (IL-13) демонстрирует особенно высокое значение в  
45 предсказании недостаточного контроля БА [9]. Маркеры периферической  
46 крови Eosinophil Cationic Protein, (ECP), периостин, DiPeptidyl Peptidase-4  
47 (DPP4) также играют важную роль в эндотипировании и прогнозировании  
48 контроля БА у детей [10-12].

49 Нейтрофильный эндотип БА изучен значительно хуже, чем  
50 эозинофильный, особенно у детей [4]. Считается, что лучшим неинвазивным  
51 маркером нейтрофильного паттерна воспаления респираторного тракта  
52 является высокие уровни процентного содержания нейтрофилов ( $\geq 40-60\%$  от  
53 всех клеток) в индуцированной мокроте [13, 14]. Для эндотипирования  
54 нейтрофильной БА предлагается использовать и нейтрофилы периферической  
55 крови [15-17]. В то же время, надежные плазменные маркеры нейтрофильного  
56 паттерна воспаления при БА не известны. В качестве кандидатных маркеров  
57 рассматриваются цитокины, ассоциированные с Th1 и/или Th17  
58 лимфоцитами, миелопероксидаза, протеин сурфактанта А, хитиназоподобный  
59 белок YKL-40, растворимый рецептор конечных продуктов гликирования  
60 (soluble receptors for advanced glycation end products, sRAGE) и нейтрофильный  
61 желатиназа-ассоциированный липокалин (Neutrophil Gelatinase-associated  
62 Lipocalin, NGAL) [18-20, 4, 21].

63 NGAL (также известный как липокалин-2, LCN-2) – это белок,  
64 принадлежащий семейству липокалинов, обладающий антибактериальной  
65 активностью. Первоначально NGAL был известен как маркер острого  
66 повреждения почек, но позже было обнаружено, что он также высвобождается  
67 из активированных нейтрофилов в дыхательных путях. NGAL накапливается  
68 в гранулах нейтрофилов и высвобождается при активации клеток, что делает  
69 его маркером активного нейтрофильного воспаления.

70 Данные о концентрации NGAL в различных биологических средах при  
71 БА противоречивы. Так, исследование, сравнивающее 43 детей с астмой и 32  
72 здоровых детей, показало, что разница в уровнях NGAL между группами была  
73 незначительна ( $p=0.268$ ): дети с астмой ( $109.69 \pm 85.00$  ng/mL) vs. контрольная  
74 группа ( $89.90 \pm 68.48$  ng/mL). Более того, NGAL не коррелировал с общим IgE,  
75 ECP, количеством эозинофилов и TGF- $\beta 1$  (маркер ремоделирования), хотя  
76 была выявлена корреляция с высокочувствительным С-реактивным белком  
77 ( $r=0.292$ ,  $p=0.015$ ) [22]. Отсутствие статистически значимых различий между  
78 группой БА и контролем в этом исследовании можно объяснить малым  
79 количеством наблюдений (низкой статистической мощностью). Кроме того,  
80 авторы не разделяли пациентов с БА в зависимости от степени контроля  
81 заболевания. В других исследованиях уровень NGAL был повышен у  
82 пациентов с аллергическими заболеваниями, в том числе с БА [23-25].  
83 Недавнее (2025 г.) исследование В.Д. Кузнецова с соавт. показало, что  
84 сывороточные уровни NGAL были значимо увеличены у взрослых пациентов  
85 с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и показали тенденцию  
86 к увеличению у пациентов с БА в сравнении со здоровыми лицами ( $p = 0.067$ )

87 [19]. Одновременно было показано, что сывороточный уровень NGAL может  
88 быть надежным маркером активного инфекционного процесса в нижних  
89 дыхательных путях [26].

90 В отличие от плазмы и сыворотки крови, концентрация NGAL в  
91 индуцированной мокроте показала больший потенциал. Исследование детей и  
92 подростков с тяжелой астмой показало, что уровни NGAL в мокроте были  
93 значительно выше при тяжелой персистирующей астме, чем при  
94 интермиттирующей и у здоровых детей. Анализ ROC (Receiver Operating  
95 Characteristic)-кривой показал хорошую способность прогнозирования (AUC  
96 (Area Under Curve) = 0.88, чувствительность = 82%, специфичность = 76%) для  
97 идентификации тяжелой астмы [27]. В исследовании, изучавшем NGAL в  
98 индуцированной мокроте как маркер перекрытия астма-ХОБЛ, было показано,  
99 что концентрация NGAL была наиболее высокой именно при сочетании этих  
100 заболеваний, в отличие от изолированных БА и ХОБЛ [28].

101 Целью настоящего исследования было определение диагностической  
102 значимости концентрации NGAL в плазме крови в отношении степени  
103 контролируемости бронхиальной астмы у детей.

## 104 **2 Материалы и методы**

105 Для оценки связи концентрации NGAL в плазме крови со степенью  
106 контроля БА нами было обследовано 132 ребенка с БА в возрасте от 6 до 17  
107 лет (средний возраст составил  $12.5 \pm 3.5$  года; отношение мальчики/девочки:  
108 81/51).

109 Диагностика и определение степени тяжести бронхиальной астмы  
110 осуществлялись в соответствии с рекомендациями Global Initiative for Asthma  
111 (GINA, 2024) [29]. Степень контроля БА оценивали с помощью опросников  
112 АСТ (Asthma Control Test); дети от 12 лет и старше заполняли опросник  
113 самостоятельно, а дети 6-11 лет – с участием родителей. На основании  
114 подсчета баллов опросника АСТ были выделены группы с полностью  
115 контролируемой ( $n = 21$ ), частично контролируемой ( $n = 47$ ) и  
116 неконтролируемой БА ( $n = 64$ ).

117 Проведение исследования было одобрено Комитетом по этике  
118 Федерального исследовательского центра Красноярский научный центр СО  
119 РАН (внутренний код: 12-2024; дата одобрения: 12 декабря 2024 г.) и  
120 соответствовало принципам Хельсинкской декларации. От родителей всех  
121 участников было получено письменное информированное согласие на  
122 проведение исследования и забор биологического материала.

123 Количественное определение и NGAL в плазме венозной крови  
124 производили сэндвич-методом иммуноферментного анализа в соответствии с  
125 инструкцией к тест-системе на автоматическом иммуноферментном  
126 анализаторе "Alisei Q.S." Красноярского регионального центра коллективного  
127 пользования ФИЦ КНЦ СО РАН. Был использован набор производителя  
128 Cloud-Clone Corp (NGAL, кат. № SEB388Hu).

129 Дополнительно у 24 обследованных детей в плазме крови были  
 130 определены концентрации некоторых цитокинов методом мультиплексного  
 131 иммуноанализа с применением магнитных частиц на анализаторе MAGPIX  
 132 (Luminex, USA) с использованием набора Bio-Plex Pro Human Cytokine 17-plex  
 133 Assay (кат. № M5000031YV, Bio-Rad Laboratories Inc (Bio-Rad) Hercules,  
 134 California, США) согласно протоколу производителя. Расчет концентраций  
 135 проводили с помощью программного обеспечения Xponent (версия 4.2,  
 136 Luminex Corp, Austin, Texas, США) в соответствии с инструкцией  
 137 производителя.

138 Статистическую обработку полученных данных проводили с  
 139 использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics for Windows,  
 140 версия 26.0 (IBM Corp, США) и системе статистических вычислений R (пакет  
 141 lavaan, графический интерфейс jamovi версии 2.6.44). Количественные данные  
 142 представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (25-75  
 143 процентиля). Для статистического анализа применяли критерий Краскела-  
 144 Уоллиса, U-критерий Манна-Уитни, и коэффициент ранговой корреляции  
 145 Спирмена. В качестве критического уровня значимости различий (p)  
 146 принимали значение 0.05.

### 147 **3 Результаты**

148 Концентрация NGAL в плазме крови у обследованных детей в  
 149 зависимости от степени контроля БА представлена на рисунке 1.

150 Как следует из представленных данных, у детей с неконтролируемой  
 151 астмой статистически значимо был повышен уровень NGAL в плазме  
 152 периферической крови в сравнении с группами полностью и частично  
 153 контролируемой БА. При этом нами не было выявлено различий в  
 154 концентрации NGAL в зависимости от степени тяжести БА (тест Краскела-  
 155 Уоллиса  $p = 0.420$ ) и фазы заболевания (ремиссия ( $n = 46$ ) – 103 (63-185) нг/мл,  
 156 обострение на фоне ОРВИ ( $n = 14$ ) – 105 (66.8-156) нг/мл, обострение без  
 157 признаков ОРВИ ( $n = 72$ ) – 138 (90.5-207) нг/мл; тест Краскела-Уоллиса  $p =$   
 158  $0.310$ ).

159 Корреляционный анализ выявил статистически значимую  
 160 положительную корреляцию плазменной концентрации NGAL с клиничко-  
 161 лабораторными маркерами нейтрофильного воспаления (Таблица 1).  
 162 Наиболее сильная прямая связь установлена с абсолютным количеством  
 163 нейтрофилов в периферической крови ( $r = 0.272$ ;  $p < 0.001$ ). Также  
 164 зафиксирована достоверная положительная корреляция с процентным  
 165 содержанием нейтрофилов ( $r = 0.227$ ;  $p < 0.01$ ) и абсолютным числом  
 166 лейкоцитов ( $r = 0.198$ ;  $p < 0.05$ ). Кроме того, выявлена слабая, но статистически  
 167 значимая связь с маркером системного воспаления – скоростью оседания  
 168 эритроцитов ( $r = 0.194$ ;  $p < 0.05$ ). Среди антропометрических показателей  
 169 обнаружена положительная корреляционная связь уровня NGAL с весом ( $r =$   
 170  $0.223$ ;  $p < 0.01$ ) и ростом ( $r = 0.184$ ;  $p < 0,05$ ) пациентов. При этом  
 171 статистически значимой связи с возрастом и индексом массы тела выявлено

172 не было. Важным результатом является отсутствие достоверной корреляции  
 173 между уровнем NGAL и классическими маркерами эозинофильного  
 174 воспаления: не было обнаружено статистически значимых связей с уровнем  
 175 общего IgE ( $r = -0.057$ ), а также относительным ( $r = -0.116$ ) и абсолютным ( $r =$   
 176  $-0.072$ ) количеством эозинофилов.

177 Анализ корреляционных связей между уровнем NGAL и концентрацией  
 178 ключевых цитокинов продемонстрировал наличие статистически значимых  
 179 положительных ассоциаций с широким спектром провоспалительных и  
 180 регуляторных маркеров. Наиболее выраженная прямая корреляционная связь  
 181 средней силы была установлена между NGAL и интерлейкином-7 (IL-7) ( $r =$   
 182  $0.551$ ;  $p < 0.01$ ). Также выявлены статистически значимые положительные  
 183 корреляции с противовоспалительным цитокином IL-10 ( $r = 0.509$ ;  $p < 0.05$ ) и  
 184 ключевым эффекторами Th2-иммунного ответа – IL-4 ( $r = 0.434$ ;  $p < 0.05$ ) и IL-  
 185 13 ( $r = 0.405$ ;  $p < 0.05$ ). Кроме того, уровень NGAL показал прямую связь с  
 186 маркером нейтрофильного воспаления IL-17 ( $r = 0.432$ ;  $p < 0.05$ ). В то же  
 187 время, достоверной взаимосвязи с IL-5 обнаружено не было ( $r = -0,226$ ;  $p >$   
 188  $0,05$ ), что согласуется с данными предыдущего этапа анализа об отсутствии  
 189 ассоциации NGAL с эозинофильным воспалительным звеном (эозинофилами  
 190 периферической крови), для которых IL-5 является ключевым фактором  
 191 выживания и активации. Полученные данные указывают на вовлеченность  
 192 NGAL в сложные иммунные взаимодействия, включающие как Th17 (IL-17),  
 193 так и Th2 (IL-4, IL-13) воспалительные пути, а также процессы иммунной  
 194 регуляции (IL-10), при этом подтверждая его независимость от IL-5-  
 195 опосредованного эозинофильного воспаления.

196 Для оценки независимого вклада плазменной концентрации NGAL в  
 197 прогнозирование уровня контроля астмы был проведен многофакторный  
 198 регрессионный анализ. Учитывая ранговый характер зависимой переменной  
 199 (контролируемая – частично контролируемая – неконтролируемая БА),  
 200 использовался метод порядковой логистической регрессии. В модель в  
 201 качестве ковариат были включены пол, возраст пациентов и степень тяжести  
 202 заболевания. Данный метод позволил оценить вероятность ухудшения  
 203 контроля (перехода в более тяжелую градацию) при нарастании концентрации  
 204 биомаркера с поправкой на ключевые клинико-демографические факторы:  
 205 пол, возраст и тяжесть БА. Для обеспечения корректности из анализа был  
 206 исключен единственный пациент с концентрацией NGAL равной 0, что по  
 207 всей видимости было связано с технической ошибкой определения.  
 208 Результаты анализа представлены в Таблице 2.

209 Для оценки независимого вклада уровня NGAL в прогнозирование  
 210 степени контроля бронхиальной астмы (контролируемая / частично  
 211 контролируемая / неконтролируемая) была построена модель порядковой  
 212 логистической регрессии (Ordinal Logistic Regression). Финальная модель,  
 213 включающая уровень NGAL, тяжесть заболевания, пол и возраст, обладала  
 214 статистической значимостью ( $\chi^2(6) = 32.8$ ,  $p < 0.001$ ) и объясняла 16.3%

215 дисперсии исхода (Nagelkerke  $R^2 = 0.163$ ). Анализ отношения правдоподобия  
 216 (Likelihood Ratio Test) показал, что уровень NGAL вносит значимый вклад в  
 217 модель ( $\chi^2 = 5.75$ ,  $p = 0.016$ ) независимо от других факторов. Повышение  
 218 концентрации NGAL было статистически значимо ассоциировано с  
 219 ухудшением контроля над заболеванием: увеличение уровня маркера на  
 220 каждые 10 нг/мл повышало вероятность перехода в категорию худшего  
 221 контроля на 5% (aOR = 1.05; 95% CI: 1.01–1.09;  $p = 0.022$ ). Степень тяжести  
 222 астмы также являлась значимым предиктором в модели ( $\chi^2 = 30.16$ ,  $p < 0.001$ ),  
 223 подтверждая валидность клинических данных. Демографические факторы  
 224 (пол и возраст) не оказывали статистически значимого влияния на степень  
 225 контроля в данной выборке ( $p > 0.05$ ).

226 Таким образом, уровень плазменного NGAL является независимым  
 227 биомаркером, ассоциированным со степенью контроля БА у детей.  
 228 Повышение концентрации NGAL в плазме крови ассоциировано с риском  
 229 потери контроля над заболеванием вне зависимости от пола, возраста  
 230 пациента и степени тяжести БА.

#### 231 **4 Обсуждение**

232 Настоящее исследование предоставляет новые доказательства того, что  
 233 NGAL (нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин) в плазме  
 234 крови является независимым биомаркером БА у детей, причем его  
 235 повышенные уровни связаны с увеличением вероятности недостаточного  
 236 контроля над заболеванием независимо от тяжести БА, а также возраста и пола  
 237 пациентов. Полученные результаты существенно расширяют понимание роли  
 238 нейтрофильного воспаления в патофизиологии БА у детей и указывают на  
 239 перспективность NGAL как дополнительного скринингового инструмента для  
 240 ранней идентификации детей с риском утраты контроля над заболеванием.

241 В отличие от предыдущих исследований, изучавших роль NGAL в  
 242 диагностике астмы, наше исследование является одним из немногих (включая  
 243 недавнее исследование Yang et al. [25]), которые сосредоточились на связи  
 244 NGAL с непосредственно контролем БА, а не со степенью ее тяжести. Так,  
 245 работа Allam et al. показала, что высокие значения NGAL полезны для  
 246 верификации тяжелой астмы в сравнении со здоровыми детьми (AUC = 0.88),  
 247 однако авторы не разделяли группы по степени контроля (контролируемая vs.  
 248 неконтролируемая) [27]. Исследование Kim et al. выявило, что уровни  
 249 миелопероксидазы и NGAL в мокроте были выше у детей с астмой, особенно  
 250 при среднетяжелой и тяжелой БА [30]. Кроме того, концентрации NGAL и  
 251 миелопероксидазы в супернатанте мокроты положительно коррелировали с  
 252 количеством нейтрофилов в мокроте и отрицательно с функцией легких  
 253 (FEV1, FEF25-75) [30]. Недавнее исследование Yang et al. показало  
 254 положительную связь плазменного уровня NGAL со степенью тяжести БА у  
 255 детей, более высокие уровни NGAL были ассоциированы с худшим прогнозом  
 256 течения заболевания; причем, аналогично нашим результатам, низкая степень  
 257 контроля БА по АСТ тесту коррелировала с более высокими уровнями NGAL

258 в сыворотке крови [25]. Однако Yang et al. [25] в своей логистической модели  
259 не использовали тяжесть астмы, как важнейший конфаундер низкого контроля  
260 БА, что выгодно отличает наше исследование, в котором такая коррекция была  
261 сделана.

262 Мы выявили статистически значимую корреляцию между уровнем  
263 NGAL и количеством нейтрофилов в периферической крови ( $r=0.272$ ,  
264  $p<0.001$ ), что согласуется с данными об активированных нейтрофилах, как  
265 основном источнике NGAL [32-35]. Важно отметить, что NGAL не показал  
266 связи с классическими биомаркерами Th2-ассоциированной БА – общим IgE  
267 ( $r = -0,057$ ) и количеством эозинофилов ( $r = -0,072$ ), что указывает на его  
268 полезность в верификации неэозинофильных эндотипов БА. Ранее Choi et al.  
269 показали корреляцию концентрации NGAL с провоспалительными  
270 цитокинами (TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ 1) и С-реактивным белком и отсутствие  
271 корреляции с маркерами эозинофильного воспаления (эозинофилы, ECP,  
272 общий IgE) у пациентов с аллергическими заболеваниями, что согласуется с  
273 нашими данными [24].

274 Патофизиологическая основа повышения уровня NGAL при  
275 неконтролируемой астме заключается в отражении активности  
276 нейтрофильного воспаления дыхательных путей, которое является  
277 характерным признаком более тяжелой, резистентной к терапии формы  
278 заболевания и худшего контроля БА. Так, Staticescu et al. показали, что у детей  
279 с частично контролируемой и неконтролируемой астмой процентная доля и  
280 нейтрофилов, и эозинофилов в индуцированной мокроте была выше, чем при  
281 контролируемой БА [35]. В исследовании Hastie et al. был проведен анализ  
282 фенотипов БА по данным индуцированной мокроты и было установлено, что  
283 комбинация повышенных уровней и нейтрофилов, и эозинофилов в мокроте  
284 ассоциировалась с худшим контролем заболевания [13]. Исследование кашля  
285 у детей с лёгкой астмой показало, что частота кашля (косвенный маркер  
286 субоптимального контроля симптомов) положительно коррелирует с  
287 процентом нейтрофилов в мокроте, что поддерживает патофизиологическую  
288 роль нейтрофильного воспаления в персистенции симптомов БА [36]. Кроме  
289 того, была продемонстрирована значимая роль нейтрофильного воспаления у  
290 детей с тяжелой БА [37].

291 Учитывая вышеизложенные литературные данные и результаты нашего  
292 исследования мы предполагаем, что нейтрофильный паттерн воспаления  
293 является характерным признаком не только чисто нейтрофильного эндотипа  
294 заболевания, но и может сопровождать и дополнительно осложнять другие  
295 варианты БА, в частности ее T2-high (эозинофильный) эндотип. Вероятно, у  
296 части предрасположенных пациентов с БА нейтрофильное воспаление в той  
297 или иной степени сопутствует эозинофильному, поддерживая его и осложняя  
298 контроль заболевания с помощью традиционных препаратов базисной  
299 терапии, направленных в основном на контроль именно эозинофильного  
300 характера воспаления. Предрасполагающие факторы могут быть, как

наследуемыми (например, наследуемые особенности иммунного контроля  
инфекционного процесса и мукоцилиарного клиренса), так и приобретенными  
(например, нарушение респираторной архитектоники вследствие  
перенесенных тяжелых инфекций нижних дыхательных путей и активация  
персистирующей инфекции, вызванной внутриклеточными патогенами –  
*Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydophila pneumoniae* [38]).

## 5 Заключение

Настоящее исследование демонстрирует, что плазменная концентрация  
NGAL (нейтрофильного желатиназа-ассоциированного липокалина) является  
независимым биомаркером неконтролируемого течения бронхиальной астмы  
у детей.

Ключевым результатом является установление связи NGAL  
преимущественно с нейтрофильным, а не эозинофильным звеном воспаления.  
Отсутствие корреляций с классическими Th2-биомаркерами (общий IgE,  
эозинофилы периферической крови, IL-5) при одновременном наличии  
значимых ассоциаций с абсолютным числом нейтрофилов в периферической  
крови и концентрацией IL-17 подтверждает роль NGAL как маркера  
неэозинофильного паттерна воспаления при БА у детей. Данная находка имеет  
потенциальное клиническое значение для персонализации терапевтических  
стратегий, поскольку пациенты с преобладанием нейтрофильного воспаления  
могут демонстрировать субоптимальный ответ на стандартную  
противовоспалительную терапию, нацеленную прежде всего на  
эозинофильные пути воспаления. В будущих исследованиях следует оценить,  
улучшает ли интеграция уровня плазменного NGAL с клиническими и  
функциональными параметрами стратификацию риска и прогнозируемость  
контроля БА у детей.

Практическая значимость результатов заключается в возможности  
использования NGAL в качестве доступного скринингового инструмента для  
раннего выявления детей с высоким уровнем нейтрофильного паттерна  
воспаления и риском потери контроля над БА, что может способствовать  
своевременной коррекции терапии и предотвращению обострений.  
Дальнейшие проспективные исследования необходимы для валидации  
пороговых значений NGAL в независимых педиатрических когортах, оценки  
его динамики в процессе терапии и определения клинической эффективности  
стратегий ведения пациентов с БА, ориентированных на контроль  
нейтрофильного паттерна воспаления.

## ТАБЛИЦЫ

**Таблица 1.** Корреляционная матрица концентрации NGAL (нг/мл) и клинико-лабораторных данных.  
**Table 1.** Correlation matrix of NGAL content (ng/ml) and clinical laboratory data.

NGAL	Возраст Age	Вес Weight	Рост Height	ИМТ BMI	L абс. L abs.	N %	N абс. N abs.	Eos %	Eos абс. Eos abs.	IgE	
NGAL	—										
Возраст Age	0.148	—									
Вес Weight	<b>0.223**</b>	<b>0.711***</b>	—								
Рост Height	<b>0.184*</b>	<b>0.650***</b>	<b>0.630***</b>	—							
ИМТ BMI	-0.059	0.101	0.037	<b>-0.529***</b>	—						
L абс. L abs.	<b>0.198*</b>	-0.020	-0.038	-0.014	-0.033	—					
N %	<b>0.227**</b>	0.065	0.095	0.089	-0.030	0.151	—				
N абс. N abs.	<b>0.272**</b>	0.014	0.013	0.022	-0.043	<b>0.922***</b>	<b>0.499***</b>	—			
Eos %	-0.116	-0.038	-0.093	-0.056	-0.007	-0.165*	<b>-0.490***</b>	<b>-0.309***</b>	—		
Eos абс. Eos abs.	-0.072	-0.060	-0.099	-0.054	-0.018	-0.077	<b>-0.416***</b>	<b>-0.211**</b>	<b>0.951***</b>	—	
IgE	-0.057	0.057	-0.049	<b>-0.198*</b>	<b>0.299***</b>	-0.006	-0.091	-0.031	<b>0.236**</b>	<b>0.295***</b>	—
СОЭ ESR	<b>0.194*</b>	<b>-0.249**</b>	-0.122	<b>-0.152*</b>	-0.099	0.037	<b>0.334***</b>	0.146	-0.134	-0.090	-0.067

**Примечания:** : \*  $p < .05$ , \*\*  $p < .01$ , \*\*\*  $p < .001$ . ИМТ – индекс массы тела; L абс. – абсолютное содержание лейкоцитов в периферической крови ( $\times 10^3/\text{мкл}$ ); N % – нейтрофилы в процентах; N абс. – абсолютное содержание нейтрофилов в периферической крови ( $\times 10^3/\text{мкл}$ ); Eos % – эозинофилы в процентах; Eos абс. – абсолютное содержание эозинофилов в периферической крови ( $\times 10^3/\text{мкл}$ ); СОЭ – скорость оседания эритроцитов.

**Notes:** \*  $p < .05$ , \*\*  $p < .01$ , \*\*\*  $p < .001$ . BMI – body mass index; L abs. – absolute content of leukocytes in peripheral blood ( $\times 10^3/\mu\text{l}$ ); N % – neutrophils as a percentage; N abs. – absolute content of neutrophils in peripheral blood ( $\times 10^3/\mu\text{l}$ ); Eos % – eosinophils as a percentage; Eos abs. – absolute content of eosinophils in peripheral blood ( $\times 10^3/\mu\text{l}$ ); ESR – erythrocyte sedimentation rate.

**Таблица 2.** Ассоциация уровня плазменной концентрации NGAL с контролем бронхиальной астмы у детей: результаты порядковой логистической регрессии (n = 131).

**Table 2.** Association of plasma NGAL concentrations with asthma control in children: results of ordinal logistic regression (n = 131).

<b>Предикторы Predictors</b>	<b>B (SE)</b>	<b>aOR (95% CI)</b>	<b>p</b>	<b>χ<sup>2</sup> (LRT)</b>
Уровень NGAL (на 10 нг/мл) NGAL level (at 10 ng/ml)	0.045 (0.020)	1.05 (1.01 – 1.09)	0.022	5.75*
Тяжесть астмы Asthma severity	—	—	—	30.16***
Ср. тяжелая vs Легкая Moderate vs. Mild	1.81 (1.68)	6.13 (0.17-220.8)	0.280	—
Тяжелая vs Легкая Severe vs. Mild	3.07 (1.73)	21.65 (0.57-846.9)	0.075	—
Возраст (годы) Age (years)	-0.005 (0.059)	0.99 (0.89-1.12)	0.935	0.01
Пол (Девочки vs Мальчики) Gender (Girls vs Boys)	-0.48 (0.37)	0.62 (0.30-1.28)	0.200	1.65
<b>Характеристики модели Model characteristics</b>				
Общая модель: χ <sup>2</sup> (df=6) = 32.8, p < 0.001				
Overall model: χ <sup>2</sup> (df=6) = 32.8, p < 0.001				
Nagelkerke R <sup>2</sup> = 0.163				

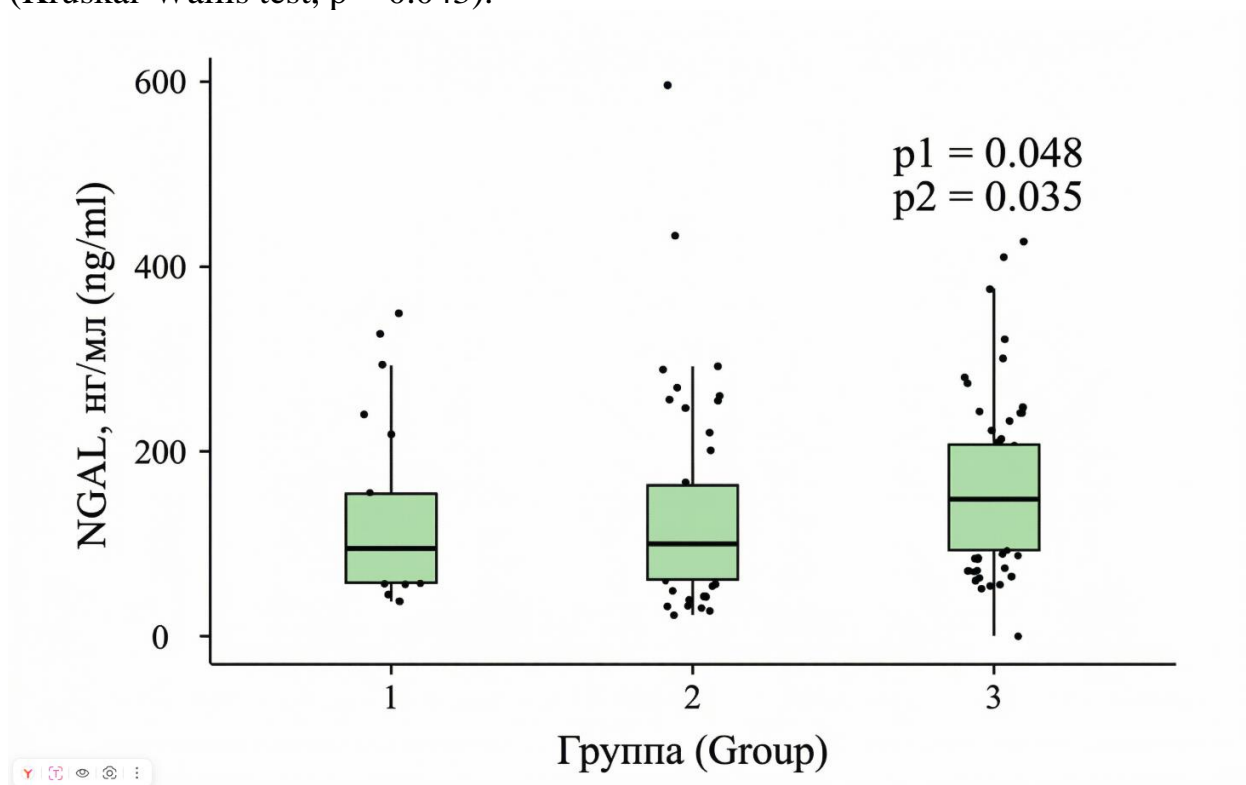
**Примечания:** B (SE) – коэффициент регрессии и его стандартная ошибка. aOR (95% CI) – скорректированное отношение шансов с 95% доверительным интервалом. Для NGAL отношение шансов пересчитано на шаг увеличения концентрации в 10 нг/мл для клинической наглядности. LRT – Likelihood Ratio Test (Тест отношения правдоподобия) рассчитан для оценки глобального вклада фактора в модель. \* p < 0.05, \*\*\* p < 0.001.

**Notes:** B (SE) is the regression coefficient and its standard error. aOR (95% CI) is the adjusted odds ratio with 95% confidence interval. For NGAL, the odds ratio was recalculated to a concentration increment of 10 ng/mL for clinical clarity. LRT – Likelihood Ratio Test is calculated to assess the global contribution of a factor to the model. \* p < 0.05, \*\*\* p < 0.001.

## РИСУНКИ

**Рисунок 1.** Концентрация NGAL в плазме крови в зависимости от степени контроля БА (тест Краскела-Уоллиса  $p = 0.043$ ).

**Figure 1.** Plasma NGAL concentrations depending on the degree of asthma control (Kruskal-Wallis test,  $p = 0.043$ ).



**Примечание:** Группы: 1 – контролируемая БА, 2 – частично контролируемая БА, 3 – неконтролируемая БА.  $p_1$  – статистическая значимость различий по тесту Манна-Уитни между группами контролируемой и неконтролируемой БА;  $p_2$  – статистическая значимость различий по тесту Манна-Уитни между группами частично контролируемой и неконтролируемой БА.

**Note:** Groups: 1 – controlled asthma, 2 – partially controlled asthma, 3 – uncontrolled asthma.  $p_1$  – statistical significance of differences according to the Mann-Whitney test between the groups of controlled and uncontrolled asthma;  $p_2$  – statistical significance of differences according to the Mann-Whitney test between the groups of partially controlled and uncontrolled asthma.

## ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ\_МЕТАДААННЫЕ

### **Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку**

**Шубина Маргарита Валерьевна**, м.н.с. Клинического отделения соматического и психического здоровья детей ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ Медицинских проблем Севера, г. Красноярск;

Адрес: ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ Медицинских проблем Севера, 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3 Г;

телефон: 8(913)833-31-12;

e-mail: [marg-shubina@mail.ru](mailto:marg-shubina@mail.ru)

**Shubina Margarita Valerievna** – junior research associate of the Clinical Research Unit of Somatic and Mental Health of Children, RIMPN, FRC KSC SB RAS, Krasnoyarsk, Russia;

телефон: 8(913)833-31-12;

e-mail: [marg-shubina@mail.ru](mailto:marg-shubina@mail.ru)

### **Блок 2. Информация об авторах**

**Терещенко Сергей Юрьевич** – д.м.н., профессор, руководитель Клинического отделения соматического и психического здоровья детей, ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ Медицинских проблем Севера, г. Красноярск.

**Tereshchenko Sergey Yurievich** – doctor of medical sciences, professor, Head of Clinical Research Unit of Somatic and Mental Health of Children, Research Institute for Medical Problems in the North, FRC KSC SB RAS, Krasnoyarsk, Russia.

**Горбачева Нина Николаевна** – ст.н.с. Клинического отделения соматического и психического здоровья детей, ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ Медицинских проблем Севера, г. Красноярск.

**Gorbacheva Nina Nikolaevna** – senior research associate of the Clinical Research Unit of Somatic and Mental Health of Children, Research Institute for Medical Problems in the North, FRC KSC SB RAS, Krasnoyarsk, Russia.

**Перетяцько Ольга Викторовна** – к.б.н., н.с. Лаборатории планирования научных исследований, заведующая Клинико-диагностической лабораторией, ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ Медицинских проблем Севера, г. Красноярск.

**Peretyatko Olga Viktorovna** – candidate of biological sciences, research associate of the Research Planning Laboratories, Head of Clinical diagnostic laboratory, Research Institute for Medical Problems in the North, FRC KSC SB RAS, Krasnoyarsk, Russia.

НЕЙТРОФИЛЬНЫЙ ЖЕЛАТИНАЗА-АССОЦИИРОВАННЫЙ ЛИПОКАЛИН - МАРКЕР НЕКОНТРОЛИРУЕМОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

NEUTROPHIL GELATINASE-ASSOCIATED LIPOCALIN IS A MARKER OF UNCONTROLLED CHILDHOOD ASTHMA

10.15789/1563-0625-NGA-3387

**Блок 3. Метаданные статьи**

НЕЙТРОФИЛЬНЫЙ ЖЕЛАТИНАЗА-АССОЦИИРОВАННЫЙ ЛИПОКАЛИН КАК МАРКЕР НЕЙТРОФИЛЬНОГО ПАТТЕРНА ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ НЕКОНТРОЛИРУЕМОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ У ДЕТЕЙ

NEUTROPHIL GELATINASE-ASSOCIATED LIPOCALIN AS A MARKER OF NEUTROPHILIC INFLAMMATION PATTERN IN UNCONTROLLED CHILDHOOD ASTHMA

**Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:**

НЕЙТРОФИЛЬНЫЙ ЖЕЛАТИНАЗА-АССОЦИИРОВАННЫЙ ЛИПОКАЛИН - МАРКЕР НЕКОНТРОЛИРУЕМОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

NEUTROPHIL GELATINASE-ASSOCIATED LIPOCALIN IS A MARKER OF UNCONTROLLED CHILDHOOD ASTHMA

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, дети, нейтрофильный желатиназа-ассоциированный липокалин (NGAL), контроль астмы, нейтрофильное воспаление, биомаркер.

**Keywords:** bronchial asthma, children, neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), asthma control, neutrophilic inflammation, biomarker.

Оригинальные статьи.

Количество страниц текста – 8,

Количество таблиц – 2,

Количество рисунков – 1.

16.01.2026

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядко вый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи или ее doi.
1.	Zhang D., Zheng J. The Burden of Childhood Asthma by Age Group, 1990-2019: A Systematic Analysis of Global Burden of Disease 2019 Data. Front Pediatr. 2022, Vol. 10, p. 823399.		<a href="https://doi.org/10.3389/fped.2022.823399">https://doi.org/10.3389/fped.2022.823399</a>
2.	Stridsman C., Martinsen Ø., Selberg S., Ödling M., Konradsen J.R. Uncontrolled asthma in school-aged children-a nationwide specialist care study. J Allergy Clin Immunol Glob. 2024, Vol. 3, no. 2, p. 100227.		<a href="https://doi.org/10.1016/j.jacig.2024.100227">https://doi.org/10.1016/j.jacig.2024.100227</a>
3.	Habte B.M., Beyene K.A., Patel S.A., Fenta T.G., Fitzpatrick A.M. Asthma Control and Associated Factors Among Children with Current Asthma - Findings from the 2019 Child Behavioral Risk Factor Surveillance System - Asthma Call-Back Survey. J Asthma Allergy. 2024, Vol. 17, pp. 611-620.		<a href="https://doi.org/10.2147/jaa.s465550">https://doi.org/10.2147/jaa.s465550</a>
4.	Терещенко С., Смольникова М. Фенотипы и эндотипы бронхиальной астмы у детей // Пульмонология. 2025. – Т. 35, № 5. – С. 623-634.	Tereshchenko S., Smolnikova M. Phenotypes and endotypes of bronchial asthma in children. Pulmonologiya. 2025;35(5):623-634. (In Russ.)	<a href="https://doi.org/10.18093/0869-0189-2025-35-5-623-634">https://doi.org/10.18093/0869-0189-2025-35-5-623-634</a>

5.	Chamarthi V.S., Chamarthi S., Gunasekaran V. Biologic Therapies in Pediatric Asthma: A Clinical Review of Current Advances. European Journal of Clinical Medicine. 2025, Vol. 6, no. 5, pp. 1-4.	<a href="https://doi.org/10.24018/clinicmed.2025.6.5.395">https://doi.org/10.24018/clinicmed.2025.6.5.395</a>
6.	Petsky H.L., Li A., Chang A.B. Tailored interventions based on sputum eosinophils versus clinical symptoms for asthma in children and adults. Cochrane Database Syst Rev. 2017, Vol. 8, no. 8, p. Cd005603.	<a href="https://doi.org/10.1002/14651858.CD005603.pub3">https://doi.org/10.1002/14651858.CD005603.pub3</a>
7.	Plavsic A., Bonaci-Nikolic B., Milenkovic B., Miskovic R., Kusic N., Dimitrijevic M., Arandjelovic S., Milosevic K., Buha I., Tomic Spiric V. Asthma Inflammatory Phenotypes: How Can We Distinguish Them? J Clin Med. 2024, Vol. 13, no. 2, p. 526.	<a href="https://doi.org/10.3390/jcm13020526">https://doi.org/10.3390/jcm13020526</a>
8.	Ulrik C.S., Lange P., Hilberg O. Fractional exhaled nitric oxide as a determinant for the clinical course of asthma: a systematic review. Eur Clin Respir J. 2021, Vol. 8, no. 1, p. 1891725.	<a href="https://doi.org/10.1080/20018525.2021.1891725">https://doi.org/10.1080/20018525.2021.1891725</a>
9.	Shen R., Yang S., Zhou Y., Li J. Analysis of the characteristics of blood inflammatory cytokines and their influencing factors in acute exacerbations of allergic asthma in children. Front Pediatr. 2025, Vol. 13, p. 1571556.	<a href="https://doi.org/10.3389/fped.2025.1571556">https://doi.org/10.3389/fped.2025.1571556</a>
10.	James A., Hedlin G. Biomarkers for the Phenotyping and Monitoring of Asthma in Children. Curr Treat Options Allergy. 2016, Vol. 3, no. 4, pp. 439-452.	<a href="https://doi.org/10.1007/s40521-016-0106-0">https://doi.org/10.1007/s40521-016-0106-0</a>

11.	Papadopoulos N.G., Bacharier L.B., Jackson D.J., Deschildre A., Phipatanakul W., Szeffler S.J., Gall R., Ledanois O., Jacob-Nara J.A., Sacks H. Type 2 Inflammation and Asthma in Children: A Narrative Review. <i>J Allergy Clin Immunol Pract.</i> 2024, Vol. 12, no. 9, pp. 2310-2324.	<a href="https://doi.org/10.1016/j.jaip.2024.06.010">https://doi.org/10.1016/j.jaip.2024.06.010</a>
12.	Rahbari B.G., Bilan N., Pakdel S., Raeisi S. The Role of Inflammatory Biomarkers in the Management of Children with Asthma. <i>Int J Pediatr.</i> 2018, no. 6, pp. 8727-8735.	<a href="https://doi.org/10.2308/ijp2018.33621.2970">https://doi.org/10.2308/ijp2018.33621.2970</a>
13.	Hastie A.T., Moore W.C., Meyers D.A., Vestal P.L., Li H., Peters S.P., Bleecker E.R. Analyses of asthma severity phenotypes and inflammatory proteins in subjects stratified by sputum granulocytes. <i>J Allergy Clin Immunol.</i> 2010, Vol. 125, no. 5, pp. 1028-	1036.e1013. <a href="https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.02.008">https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.02.008</a>
14.	Visca D., Ardesi F., Zappa M., Pignatti P., Centis R., Migliori G.B., Fassio F., Baiardi P., Vanetti M., Ricciardolo F.L.M., Spanevello A. Exploring the neutrophilic pattern in asthma: are "intermediate" and "high" neutrophilic patients the same population? <i>ERJ Open Res.</i> 2025, Vol. 11, no. 4, pp. 01109-2024.	<a href="https://doi.org/10.1183/23120541.01109-2024">https://doi.org/10.1183/23120541.01109-2024</a>
15.	Guiddir T., Saint-Pierre P., Purenne-Denis E., Lambert N., Laoudi Y., Couderc R., Gouvis-Echraghi R., Amat F., Just J. Neutrophilic Steroid-Refractory Recurrent Wheeze and Eosinophilic Steroid-Refractory Asthma in Children. <i>J Allergy Clin Immunol Pract.</i> 2017, Vol. 5, no. 5, pp. 1351-1361.e1352.	<a href="https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.02.003">https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.02.003</a>

16.	Robinson P.F.M., Fontanella S., Ananth S., Martin Alonso A., Cook J., Kaya-De Vries D., Polo Silveira L., Gregory L., Lloyd C., Fleming L., Bush A., Custovic A., Saglani S. Recurrent Severe Preschool Wheeze: From Prespecified Diagnostic Labels to Underlying Endotypes. <i>Am J Respir Crit Care Med.</i> 2021, Vol. 204, no. 5, pp. 523-535.		<a href="https://doi.org/10.1164/rccm.202009-3696OC">https://doi.org/10.1164/rccm.202009-3696OC</a>
17.	Yeh Y.L., Su M.W., Chiang B.L., Yang Y.H., Tsai C.H., Lee Y.L. Genetic profiles of transcriptomic clusters of childhood asthma determine specific severe subtype. <i>Clin Exp Allergy.</i> 2018, Vol. 48, no. 9, pp. 1164-1172.		<a href="https://doi.org/10.1111/cea.13175">https://doi.org/10.1111/cea.13175</a>
18.	Iwamoto H., Gao J., Koskela J., Kinnula V., Kobayashi H., Laitinen T., Mazur W. Differences in plasma and sputum biomarkers between COPD and COPD-asthma overlap. <i>Eur Respir J.</i> 2014, Vol. 43, no. 2, pp. 421-429.		<a href="https://doi.org/10.1183/09031936.00024313">https://doi.org/10.1183/09031936.00024313</a>
19.	Кузнецов В.Д., Козлова Я.И., Соболев А.В., Фролова Е.В., Учеваткина А.Е., Секретарева О.В., Васильева Н.В. Клинико-диагностическое значение YKL-40 и NGAL у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // <i>Медицинская иммунология.</i> 2025.	Kuznetsov V., Sobolev A., Uchevatkina A., Vasilieva N. Clinical and diagnostic value of YKL-40 and NGAL in patients with chronic obstructive pulmonary disease. <i>Medical Immunology (Russia).</i> (In Russ.)	<a href="https://doi.org/10.15789/1563-0625-CAD-3174">https://doi.org/10.15789/1563-0625-CAD-3174</a>
20.	Сорокина Л., Павлова А., Минеев В., Трофимов В. Растворимый рецептор к конечным продуктам гликирования у больных бронхиальной астмой // <i>Пульмонология.</i> 2025. – Т. 35, № 6. – С. 776-783.	Sorokina L., Pavlova A., Mineev V., Trofimov V. Soluble receptors for advanced glycation end products in	<a href="https://doi.org/10.18093/0869-0189-2025-35-6-776-783">https://doi.org/10.18093/0869-0189-2025-35-6-776-783</a>

		patients with bronchial asthma. <i>Pulmonologiya</i> . 2025;35(6):776-783.	
21.	Терещенко С.Ю., Смольникова М.В., Горбачева Н.Н. Растворимый рецептор конечных продуктов гликирования и растворимый рецептор интерлейкина-4 в плазме крови и конденсате выдыхаемого воздуха как потенциальные маркеры тяжести бронхиальной астмы у детей // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2024. – Т. 94. – С. 20-28.	Tereshchenko S.Y., Smolnikova M.V., Gorbacheva N.N. Soluble advanced glycation end product receptor and soluble interleukin-4 receptor in plasma and exhaled breath condensate as potential markers of asthma severity in children. <i>Biulleten fiziologii i patologii dykhaniia</i> . 2024;94:20-28.	<a href="https://doi.org/10.36604/1998-5029-2024-94-20-28">https://doi.org/10.36604/1998-5029-2024-94-20-28</a>
22.	Akelma A.Z., Kanburoglu M.K., Cizmeci M.N., Mete E., Catal F., Tufan N. Level of serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin in childhood asthma. <i>Allergol Immunopathol (Madr)</i> . 2015, Vol. 43, no. 2, pp. 142-146.		<a href="https://doi.org/10.1016/j.aller.2013.11.004">https://doi.org/10.1016/j.aller.2013.11.004</a>
23.	Ambroszkiewicz J., Gajewska J., Chełchowska M., Rowicka G. Assessment of Inflammatory Markers in Children with Cow's Milk Allergy Treated with a Milk-Free Diet. <i>Nutrients</i> . 2021, Vol. 13, no. 4, p. 1057.		<a href="https://doi.org/10.3390/nu13041057">https://doi.org/10.3390/nu13041057</a>
24.	Choi J.W., Lee M.H., Fujii T. Relationship between Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin, Eosinophil Cationic Protein, Cytokines, and Atopic Sensitization in Patients with Allergic Diseases. <i>Biomed Res Int</i> . 2022, Vol. 2022, p. 6564706.		<a href="https://doi.org/10.1155/2022/6564706">https://doi.org/10.1155/2022/6564706</a>
25.	Yang X., Wang H., Zhang Y.-Z., Chen Y.-Y., Xing X.-X., Ding Y.-C. Potential Biomarkers for Disease Stratification and Prognosis Prediction in Pediatric		<a href="https://doi.org/10.1002/kjm2.70137">https://doi.org/10.1002/kjm2.70137</a>

	Asthma: LCN2, sST2 and FGF21. The Kaohsiung Journal of Medical Sciences. 2025, Vol. 0, p. e70137.		
26.	Liu C., Wang F., Cui L., Zhou J., Xu Z. Diagnostic value of serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin, interleukin-6 and anti-citrullinated alpha-enolase peptide 1 for lower respiratory tract infections. Clin Biochem. 2020, Vol. 75, pp. 30-34.		<a href="https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2019.09.008">https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2019.09.008</a>
27.	Allam A.A., Naguib M.S., Hegazy M.S., Fouad A.M., Yehia S., Morad E.A. Assessment of The Role of Serum Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin in Egyptian Childhood Bronchial Asthma: One Centre Study. Egypt J Immunol. 2020, Vol. 27, no. 2, pp. 93-99.		<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33548981/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33548981/</a>
28.	Babu A., Narayanswamy H., Baburao A. Sputum Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin as a Biomarker in Asthma-COPD Overlap. J Assoc Physicians India. 2023, Vol. 71, no. 9, pp. 34-38.		<a href="https://doi.org/10.59556/japi.71.0320">https://doi.org/10.59556/japi.71.0320</a>
29.	Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2024. Available at: <a href="https://ginasthma.org/2024-report">https://ginasthma.org/2024-report</a> [Accessed: January 30, 2026].		<a href="https://ginasthma.org/2024-report">https://ginasthma.org/2024-report</a>
30.	Kim M.J., Kim S.Y., Kim J.D., Park M., Kim Y.H., Kim K.W., Sohn M.H. Release of sputum neutrophil granules is associated with pulmonary function and disease severity in childhood asthma. BMC Pulm Med. 2024, Vol. 24, no. 1, pp. 532.		<a href="https://doi.org/10.1186/s12890-024-03340-y">https://doi.org/10.1186/s12890-024-03340-y</a>

31.	Bao G.H., Ho C.T., Barasch J. The Ligands of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin. RSC Adv. 2015, Vol. 5, no. 126, pp. 104363-104374.	<a href="https://doi.org/10.1039/c5ra18736b">https://doi.org/10.1039/c5ra18736b</a>
32.	Gümüs A., Ozkaya S., Ozyurt S., Cınarka H., Kirbas A., Sahin U., Ece F. A novel biomarker in the diagnosis of parapneumonic effusion: neutrophil gelatinase-associated lipocalin. Multidiscip Respir Med. 2014, Vol. 9, no. 1, p. 49.	<a href="https://doi.org/10.1186/2049-6958-9-49">https://doi.org/10.1186/2049-6958-9-49</a>
33.	Passov A., Petäjä L., Pihlajoki M., Salminen U.S., Suojaranta R., Vento A., Andersson S., Pettilä V., Schramko A., Pesonen E. The origin of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin in cardiac surgery. BMC Nephrol. 2019, Vol. 20, no. 1, p. 182.	<a href="https://doi.org/10.1186/s12882-019-1380-4">https://doi.org/10.1186/s12882-019-1380-4</a>
34.	Romejko K., Markowska M., Niemczyk S. The Review of Current Knowledge on Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL). Int J Mol Sci. 2023, Vol. 24, no. 13, p.10470.	<a href="https://doi.org/10.3390/ijms241310470">https://doi.org/10.3390/ijms241310470</a>
35.	Staticescu S., Chereches-Panta P., Ichim G., Valeanu M., Nanulescu M. V. The Value of Induced Sputum in the Diagnosis and Management of Children with Bronchial Asthma. Clujul Med. 2014, Vol. 87, no. 3, pp. 171-176.	<a href="https://doi.org/10.15386/cjmed-284">https://doi.org/10.15386/cjmed-284</a>
36.	Li A.M., Tsang T.W., Chan D.F., Lam H.S., So H.K., Sung R.Y., Fok T.F. Cough frequency in children with mild asthma correlates with sputum neutrophil count. Thorax. 2006, Vol. 61, no. 9, pp. 747-750.	<a href="https://doi.org/10.1136/thx.2005.050815">https://doi.org/10.1136/thx.2005.050815</a>

37.	Grunwell J.R., Stephenson S.T., Tirouvanziam R., Brown L.A.S., Brown M.R., Fitzpatrick A.M. Children with Neutrophil-Predominant Severe Asthma Have Proinflammatory Neutrophils With Enhanced Survival and Impaired Clearance. <i>J Allergy Clin Immunol Pract.</i> 2019, Vol. 7, no. 2, pp. 516-525.e516.		<a href="https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.08.024">https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.08.024</a>
38.	Терещенко С.Ю., Ильенкова Н.А., Алексеева О.В., Черепанова И.В., Соколовская Е.С., Толмачева Ю.Г., Алексеенко И.В. Серологические маркеры внутриклеточных респираторных патогенов ( <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydophila pneumoniae</i> ) при неконтролируемом течении бронхиальной астмы у детей // Вопросы практической педиатрии. – 2015. – Т. 10. – № 5. – С. 14-20.	Tereshchenko S.Y., Ilenkova N.A., Alekseeva O.V., Cherepanova I.V., Sokolovskaia E.S., Tolmacheva Y.G., Alekseenko I.V. Serological markers of intracellular respiratory pathogens ( <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydophila pneumoniae</i> ) in uncontrolled bronchial asthma in children. <i>Voprosy prakticheskoi pediatrii.</i> 2015;10(5):14-20.	<a href="https://www.elibrary.ru/download/elibrary_24387586_50124490.pdf">https://www.elibrary.ru/download/elibrary_24387586_50124490.pdf</a>