

Роль эпителиальных аларминов и Th2-цитокинов в развитии воспалительной реакции при аллергическом рините

В.В. Макаревич¹, А.Д. Таганович¹, Т.В. Миронова¹, И.П. Шиловский², М.Р. Хаитов^{2,3}, А.Г. Кадушкин¹

¹ Белорусский государственный медицинский университет Минздрава Республики Беларусь
Республика Беларусь, 220083, г. Минск, пр. Дзержинского, 83

² Государственный научный центр «Институт иммунологии» ФМБА России
115522, г. Москва, Каширское шоссе, 24

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова
117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1

Резюме

Аллергический ринит (АР) занимает лидирующие позиции среди причин заболеваемости во всем мире, на сегодняшний день он выявлен у 400 млн человек. В формировании и прогрессировании АР значимую роль отводят цитокинам, ассоциированным со вторым типом иммунного ответа, в частности, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-9, ИЛ-13, ИЛ-25, ИЛ-33, тимическому стромальному лимфопоэтину (ТСЛП). В настоящем обзоре литературы приведены сведения о влиянии перечисленных медиаторов на структурные клетки полости носа и иммунокомпетентные клетки крови (Т- и В-лимфоциты, эозинофилы, макрофаги, дендритные клетки), обсуждается их связь с проявлением симптомов, характерных для АР, и тяжестью течения заболевания. Оцениваются результаты исследований, направленных на установление уровня ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-9, ИЛ-13, ИЛ-25, ИЛ-33 и ТСЛП в биологических жидкостях (сыворотке крови, смывах полости носа) и их экспрессии в эпителиальных клетках носа у пациентов с АР по сравнению со здоровыми людьми.

Ключевые слова: аллергический ринит, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-9, ИЛ-13, тимический стромальный лимфопоэтин, Th2-клетки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках совместного задания Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований и Российского научного фонда (№ договора М23РНФ-021, № государственной регистрации 20230281).

Автор для переписки: Макаревич В.В., e-mail: vasilinamkrvch@gmail.com

Для цитирования: Макаревич В.В., Таганович А.Д., Миронова Т.В., Шиловский И.П., Хаитов М.Р., Кадушкин А.Г. Роль эпителиальных аларминов и Th2-цитокинов в развитии воспалительной реакции при аллергическом рините. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(5):35–45. doi: 10.18699/SSMJ20240504

The role of epithelial alarmins and Th2 cytokines in the inflammatory response in allergic rhinitis

V.V. Makarevich¹, A.D. Taganovich¹, T.V. Mironova¹, I.P. Shilovskiy², M.R. Khaitov^{2,3}, A.G. Kadushkin¹

¹ Belarusian State Medical University of Minzdrav of the Republic of Belarus
Republic of Belarus, 220083, Minsk, Dzerzhinskogo ave., 83

² National Research Center – Institute of Immunology of the Federal Medical-Biological Agency
115522, Moscow, Kashirskoe highw., 24

³ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation
117997, Moscow, Ostrovityanova st., 1

Abstract

Allergic rhinitis (AR) occupies a leading position among the causes of morbidity throughout the world, to date, it has been diagnosed in 400 million people. In the formation and progression of AR, a significant role is assigned to cytokines associated with the second type of immune response, in particular, IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, IL-25, IL-33, thymic stromal lymphopoietin (TSLP). This literature review provides information on the influence of the listed mediators on the structural cells of the nasal cavity and blood immune cells (T- and B-lymphocytes, eosinophils, macrophages, dendritic cells), and discusses their association with the manifestation of AR symptoms and the severity of the disease. The results of studies aimed at establishing the level of IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, IL-25, IL-33 and TSLP in biological fluids (blood serum, nasal lavage) and their expression in nasal epithelial cells in patients with AR compared to healthy people are assessed.

Key words: allergic rhinitis, IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, thymic stromal lymphopoietin, Th2-cells.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study was carried out within the framework of a joint assignment of the Belarusian Republican Foundation for Fundamental Research and the Russian Science Foundation (contract No. M23RNF-021, state registration No. 20230281).

Correspondence author: Makarevich V.V., e-mail: vasilinamkrvch@gmail.com

Citation: Makarevich V.V., Taganovich A.D., Mironova T.V., Shilovskiy I.P., Khaitov M.R., Kadushkin A.G. The role of epithelial alarmins and Th2 cytokines in the inflammatory response in allergic rhinitis. *Sibirskiy nauchnyy medicinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(5):35–45. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240504

Введение

Аллергический ринит (АР) является одним из наиболее распространенных аллергических заболеваний. По данным ВОЗ, от 1 до 40 % населения различных стран страдают сезонным АР и от 1 до 18 % – круглогодичным АР. Такие колебания обусловлены, прежде всего, экологической ситуацией в отдельных регионах, особенностями климата и растительности, условиями труда и соотношением городского и сельского населения [1]. У большинства мужчин АР начинает проявляться в детском возрасте, в то время как у женщин – преимущественно в зрелом [2]. В России наблюдается ежегодный рост числа пациентов, имеющих респираторные аллергические заболевания, среди них около 10–24 % страдают АР [3].

Для АР характерны ежедневные заложенность и зуд в полости носа и (или) ринорея, чихание. К наиболее распространенным факторам риска развития АР относят контакт с пылью растений, клещами домашней пыли, эпидермальными аллергенами животных и плесневых грибов [4]. Действие данных аллергенов, опосредованное IgE, приводит к воспалению слизистой оболочки полости носа. У пациентов с АР также могут развиваться симптомы других аллергических заболеваний, таких как атопический дерматит или аллергический конъюнктивит. Показано, что АР является фактором риска развития бронхиальной астмы. Так, до 80 % пациентов с бронхиальной астмой при стабильном течении заболевания и в период обострения имеют проявления или установленный диагноз АР [2, 5]. В ряде случаев на-

блюдается генетическая предрасположенность к усиленной выработке IgE-антител и сенсибилизации в ответ на воздействие аллергена [4].

В формировании и прогрессировании АР значимую роль отводят цитокинам, ассоциированным со вторым типом иммунного ответа, в частности, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-9, ИЛ-13, ИЛ-25, ИЛ-33, тимическому стромальному лимфопоэтину (ТСЛП). Последние три относят к эпителиальным аларминам, тогда как ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13 – к Th2-цитокинам; ИЛ-9 преимущественно продуцируется популяцией Th9-клеток. В настоящем обзоре литературы мы сконцентрировали внимание на воздействии перечисленных медиаторов на структурные клетки полости носа и иммунокомпетентные клетки крови, лежащем в основе характерных для АР симптомов и обуславливающим тяжесть его течения. Эти сведения мы дополнили оценкой результатов исследований, направленных на установление уровня указанных цитокинов в биологических жидкостях и клетках пациентов с АР по сравнению со здоровыми людьми.

Роль эпителиальных аларминов в патогенезе АР

Попадание частиц аллергена на слизистую оболочку носа приводит к выработке поврежденным эпителием таких цитокинов, как ТСЛП, ИЛ-25, ИЛ-33. Их появление во внеклеточном пространстве способно инициировать воспалительный процесс, в связи с чем они получили название аларминов (от англ. «alarm» – сигнал

тревоги). Эти цитокины участвуют в активации антигенпредставляющих дендритных клеток (ДК), которые способствуют дифференцировке Т-хелперов в проаллергические Th2-клетки, а также индуцируют пролиферацию врожденных лимфоидных клеток 2-го типа (type 2 innate lymphoid cells, ILC2), что усиливает Th2-зависимый иммунный ответ [6]. Th2-клетки участвуют в активации В-лимфоцитов и формировании иммунного ответа второго типа, развитие которого может быть спровоцировано широким спектром стимулов. При этом основные иммунные реакции направлены на защиту организма от гельминтов, токсинов, регуляцию процессов заживления ран и регенерации тканей после инфекции или травмы, а также на формирование аллергического воспаления [7].

Поскольку для каждого из триады аларминов присущи свои особенности синтеза и биологического действия, ниже мы рассмотрели их по отдельности.

ТСЛП

Молекулярная масса ТСЛП составляет 17 кДа. Он является членом семейства ИЛ-2, которое также включает ИЛ-4, ИЛ-7, ИЛ-9, ИЛ-13, ИЛ-15 и ИЛ-21. Основными продуцентами этого цитокина являются эпителиальные клетки кожи, легких, тимуса, желудочно-кишечного тракта, эндотелиоциты, нейтрофилы, макрофаги, ДК и тучные клетки [8, 9]. Рецепторный комплекс ТСЛП представляет собой гетеродимер, в состав которого входят рецептор (ТСЛП-Р), кодируемый геном *CRLF2*, и α -цепь рецептора ИЛ-7 (ИЛ-7Р α). ТСЛП-Р только на 24 % совпадает по структурной последовательности со стандартной γ -субъединицей рецептора, которая характерна для других цитокинов семейства ИЛ-2, а также для ИЛ-4 и ИЛ-9. Он имеет низкое сродство к ТСЛП, которое увеличивается в сочетании с ИЛ-7Р α [10]. ТСЛП-Р экспрессируется в эпителиальных клетках, ДК, Т- и В-клетках, моноцитах, базофилах, тучных клетках, эозинофилах, клетках тимуса, печени, костного мозга, головного мозга и других тканей [8, 9]. Внутриклеточное проведение сигнала от ТСЛП реализуется через киназы Jak1 и Jak2, с последующей димеризацией факторов транскрипции STAT5A и STAT5B и активацией транскрипции ТСЛП-зависимых генов [2, 10].

Показано, что белки аллергенов, обладающие протеазной активностью, стимулируют секрецию ТСЛП. Так, под действием цистеиновых и сериновых протеаз плесневого гриба *Alternaria* повышалось количество ТСЛП в эпителиальных клетках бронхов, а протеазы, выделенные из клещей домашней пыли и пыльцы растений, оказывали

подобный эффект за счет стимуляции рецепторов PPAR-2 (peroxisome proliferator-activated receptors type 2) [11]. ТСЛП является одним из ключевых факторов, принимающих участие в формировании Th2-клеток, что позволяет рассматривать его в качестве важного звена в патогенезе АР. ТСЛП стимулирует созревание ДК и экспрессию главного комплекса гистосовместимости 2 типа, на котором наивным CD4⁺ Т-клеткам представляются фрагменты антигенов, тем самым способствуя их дифференцировке в Th2-клетки. Взаимодействие ДК с ТСЛП приводит к секреции ими цитокинов и вовлечению в аллергический процесс Th2-клеток, нейтрофилов, эозинофилов [12, 13].

ТСЛП стимулирует экспрессию и продукцию ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-9, ИЛ-13 в тучных клетках, базофилах, ILC2, Т- и В-лимфоцитах, тем самым повышая интенсивность воспалительного ответа. Он также активирует ДК, что приводит к секреции ими хемокиновых лигандов CCL22 и CCL17. Последние способствуют привлечению Th2-клеток в очаг воспаления [14]. Показано, что в смывах полости носа пациентов с АР концентрация ТСЛП выше, чем у здоровых лиц [15]. Однако сведения о концентрации ТСЛП в эпителиальных клетках носа больных АР противоречивы: продемонстрировано как ее повышение [16, 17], так и отсутствие изменений [18], что указывает на необходимость проведения дополнительных исследований, которые определили бы истинную направленность изменений содержания этого цитокина в эпителиальных клетках носа пациентов с АР (таблица).

ИЛ-25

Значение ТСЛП в развитии и поддержании аллергического воспаления при АР неотделимо от роли ИЛ-25 и ИЛ-33, которые существенно усиливают его продукцию. ИЛ-25 (ИЛ-17Е), относящийся к семейству ИЛ-17 провоспалительный цитокин, представляет собой N-гликозилированный гомодимер с молекулярной массой 17 кДа и состоит из 161 аминокислоты. По своему строению ИЛ-25 лишь на 16–20 % схож с другими представителями семейства ИЛ-17, что свидетельствует о его уникальных функциях [19, 20]. Взаимодействуя с гетеродимерным рецепторным комплексом (состоит из двух субъединиц, ИЛ-17Р-А и ИЛ-17Р-Б), расположенным на поверхности Th2-клеток, ILC2-клеток, макрофагов, ДК, эозинофилов, ИЛ-25 повышает их активность [6]. ИЛ-25 синтезируется Th2-клетками, альвеолярными макрофагами, тучными клетками, эозинофилами, базофилами, клетками слизистой оболочки кишечника [19, 20]. Вместе с тем Th17-клетки, которые продуцируют ИЛ-17А и

Результаты исследований, направленных на оценку концентрации цитокинов, вовлеченных в развитие 2-го типа иммунного ответа, в биологических жидкостях пациентов с АР

Results of studies aimed at assessing the concentration of cytokines involved in the type 2 immune response in biological fluids of patients with allergic rhinitis

Цитокин	Материал исследования	Изменение уровня относительно контрольной группы	Ссылка
ИЛ-4	Сыворотка крови	↑ ($n_1 = 30, n_2 = 30$)	[39]
		* ($n_1 = 111, n_2 = 28$)	[43]
		↑ $n_1 = 24, n_2 = 15$	[40]
		↑ ($n_1 = 30, n_2 = 20$)	[41]
	Смыв полости носа	↑ ($n_1 = 20, n_2 = 10$)	[15]
		* ($n_1 = 111, n_2 = 28$)	[43]
		* ($n_1 = 15, n_2 = 19$)	[44]
	Эпителиальные клетки носа	↑ ($n_1 = 16, n_2 = 11$)	[17]
ИЛ-5	Сыворотка крови	↑ ($n_1 = 30, n_2 = 30$)	[39]
		* ($n_1 = 111, n_2 = 28$)	[43]
		↑ ($n_1 = 14, n_2 = 16$)	[52]
	Смыв полости носа	↑ ($n_1 = 20, n_2 = 10$)	[15]
		↑ ($n_1 = 111, n_2 = 28$)	[43]
		↑ ($n_1 = 15, n_2 = 19$)	[44]
		↑ ($n_1 = 24, n_2 = 8$)	[51]
ИЛ-9	Сыворотка крови	↑ ($n_1 = 19, n_2 = 19$)	[57]
		↑ ($n_1 = 14, n_2 = 16$)	[52]
		↑ ($n_1 = 30, n_2 = 20$)	[41]
	Смыв полости носа	* ($n_1 = 15, n_2 = 19$)	[44]
	Эпителиальные клетки носа	↑ ($n_1 = 37, n_2 = 9$)	[58]
ИЛ-13	Сыворотка крови	↑ ($n_1 = 30, n_2 = 30$)	[39]
		* ($n_1 = 111, n_2 = 28$)	[43]
	Смыв полости носа	↑ ($n_1 = 20, n_2 = 10$)	[15]
		↑ ($n_1 = 15, n_2 = 19$)	[44]
ИЛ-25	Сыворотка крови	↑ ($n_1 = 94, n_2 = 23$)	[22]
		↑ ($n_1 = 156, n_2 = 60$)	[23]
	Смыв полости носа	* ($n_1 = 20, n_2 = 10$)	[15]
		↑ ($n_1 = 35, n_2 = 25$)	[24]
	Эпителиальные клетки носа	↑ ($n_1 = 14, n_2 = 8$)	[18]
		↑ ($n_1 = 24, n_2 = 18$)	[16]
ИЛ-33	Сыворотка крови	↑ ($n_1 = 57, n_2 = 57$)	[29]
		↑ ($n_1 = 94, n_2 = 23$)	[22]
		↑ ($n_1 = 45, n_2 = 38$)	[30]
		↑ ($n_1 = 26, n_2 = 27$)	[31]
	Смыв полости носа	* ($n_1 = 20, n_2 = 10$)	[15]
	Мокрота	↑ ($n_1 = 27, n_2 = 17$)	[32]
	Эпителиальные клетки носа	↑ ($n_1 = 14, n_2 = 8$)	[18]
ТСПП	Смыв полости носа	↑ ($n_1 = 20, n_2 = 10$)	[15]
		* ($n_1 = 14, n_2 = 8$)	[18]
	Эпителиальные клетки носа	↑ ($n_1 = 24, n_2 = 18$)	[16]
		↑ ($n_1 = 16, n_2 = 11$)	[17]

Примечание: n_1 и n_2 – количество пациентов с АР и в группе сравнения соответственно; ↑ – повышение уровня цитокина у пациентов с АР относительно группы сравнения, * – пациенты с АР и группа сравнения статистически значимо не различаются.

ИЛ-17F, не способны синтезировать ИЛ-25 [16]. Взаимодействие ИЛ-25 с ILC2- и Th2-клетками приводит к выработке ими ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13 [7, 21], а также к образованию IgE, повышению активности эозинофилов в крови и ткани легких, стимуляции гиперреактивности дыхательных путей после контакта с аллергеном.

Важно отметить, что ИЛ-25 интенсивно экспрессируется эпителиальными клетками дыхательных путей. Ряд экспериментов продемонстрировал повышение уровня ИЛ-25 в сыворотке крови и эпителиальных клетках носа пациентов, страдающих АР, по сравнению со здоровыми донорами (см. таблицу) [16, 18, 22–24]. Вместе с тем исследование экспрессии ИЛ-25 в смывах полости носа не выявило статистически значимых различий между больными АР и здоровыми людьми [15], что указывает на необходимость дальнейшего изучения механизмов действия данного цитокина и его значения в развитии симптомов АР (см. таблицу).

ИЛ-33

ИЛ-33 относится к семейству ИЛ-1, которое насчитывает более 11 молекул. Молекулярная масса ИЛ-33 составляет около 30 кДа. По структуре данный цитокин наиболее близок к ИЛ-18, но отличается от него и других представителей семейства ИЛ-1 своими функциями [25]. Рецептор к ИЛ-33 состоит из двух полипептидных цепей: α -цепь представлена ST2 (стимулирующий фактор роста 2), β -цепь является общей для интерлейкинов данного семейства. При этом ST2 вырабатывается Т-лимфоцитами CD4⁺ и CD8⁺, тучными клетками, базофилами, макрофагами, ДК, В-клетками, а также фибробластами, эндотелиальными и эпителиальными клетками [25]. ИЛ-33 секретируется эндотелиальными клетками кровеносных сосудов, эпителиальными клетками носа и кожи, фибробластами, макрофагами, тучными клетками. Значительное повышение концентрации данного цитокина отмечено при IgE-опосредованной активации клеток, что подтверждает его участие в поддержании иммунного ответа 2-го типа [26]. Показано, что ИЛ-33 усиливает функции базофилов и эозинофилов, синтез цитокинов Th2-лимфоцитами, повышает содержание IgE в плазме крови, способствует выработке Th2-цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13) и развитие аллергических процессов [6, 25].

Полностью сформированный ИЛ-33 биологически активен, при этом расщепление этого цитокина под действием протеаз нейтрофилов (катепсин G или эластаза) или тучных клеток (химаза или триптаза) приводит к усилению его действия. Ряд аллергенов, относящихся к протеазам, может

таким способом усиливать активность ИЛ-33 [27]. Сообщается, что сериновые протеазы, секретируемые активированными тучными клетками при аллергических заболеваниях, стимулируют биологическую активность ИЛ-33 [28].

В последние годы набирают популярность исследования, направленные на изучение роли ИЛ-33 в развитии аллергических заболеваний, в том числе АР. Результаты этих работ свидетельствуют о повышении концентрации ИЛ-33 в сыворотке крови, эпителиальных клетках носа и мокроте пациентов, страдающих АР, по сравнению со здоровыми лицами [18, 22, 29–32]. Вместе с тем не выявлено статистически значимых различий уровня ИЛ-33 в смывах полости носа у пациентов с АР и здоровых доноров [15] (см. таблицу). Дальнейшие этапы иммунного ответа, связанного с действием аллергенов, обусловлены эффектами Th2-клеток, ILC2 и секретируемых ими цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-9, ИЛ-13) [33]. Значение последних в поддержании аллергической реакции при АР рассматривается ниже.

Значение Th2-цитокинов в патогенезе АР

ИЛ-4

ИЛ-4 относится к цитокинам с плейотропными функциями, оказывающим как про-, так и противовоспалительное действие. Он представляет собой глобулярный белок, построенный из 153 аминокислот с молекулярной массой около 20 кДа. ИЛ-4 состоит из четырех α -спиралей, которые стабилизированы тремя дисульфидными связями, где первая и вторая спирали (А и В) расположены параллельно друг другу и антипараллельно третьей и четвертой (С и D). ИЛ-4 секретируется ДК, тучными клетками, цитотоксическими Т-лимфоцитами, НК-клетками [34], а также непосредственно Th2-клетками, для дифференцировки которых он сам необходим. Передача сигнала от ИЛ-4 происходит через рецепторный комплекс, состоящий из двух субъединиц, α и γ . При этом α -цепь (ИЛ-4R α) специфична для данного рецептора, а γ -цепь (γ C) является общей для ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-9, ИЛ-15, ИЛ-21 [35]. Другой тип рецептора для ИЛ-4 отличается наличием α -субъединицы 1 рецептора к ИЛ-13 (ИЛ-13R α -1) вместо γ C. Таким образом, передача сигналов через второй вариант рецепторов осуществляется как от ИЛ-4, так и от ИЛ-13 [34]. Действие ИЛ-4 на клетку начинается со связывания со специфичным к нему ИЛ-4R α , а затем с γ C или ИЛ-13R α -1 с образованием димера. Сигнальный путь ИЛ-4 реализуется через киназы семейства Janus (Jak1 и Jak3), которые в последующем индуцируют фосфорилирование и димеризацию факторов транс-

крипции STAT6 (реже STAT5) с последующим перемещением в ядро клетки [36]. Оказавшись в ядре, STAT6 активирует транскрипцию и синтез GATA-3, которому принадлежит ведущая роль в дифференцировке Th2-клеток и индукции экспрессии генов, кодирующих ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13 [37].

Важно отметить, что из-за сходства в строении рецепторов ИЛ-4 и ИЛ-13 имеют ряд общих биологических функций. Мишенями для ИЛ-4 являются макрофаги, нейтрофилы, базофилы, эозинофилы, Т- и В-лимфоциты, фибробласты, ДК и клетки эндотелия. Вариант рецептора с ИЛ-13 α -1 отсутствует на поверхности Т-лимфоцитов, поэтому ИЛ-13 не оказывает влияния на данный тип клеток [34]. ИЛ-4 подавляет синтез макрофагами провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ФНО α , продукцию интерферона- γ Th1-лимфоцитами. Вместе с тем ИЛ-4 способствует дифференцировке клеток Th0 в Th2, тем самым индуцируя иммунный ответ 2-го типа [38]. Сообщается о более высокой концентрации ИЛ-4 в сыворотке крови и эпителиальных клетках носа пациентов с АР по сравнению со здоровыми донорами [15, 17, 39–41], что служит дополнительным обоснованием участия данного цитокина в развитии и поддержании иммунного ответа при АР.

Значение ИЛ-4 в развитии АР сводится не только к активации Th2-клеток. Совместно с ИЛ-5 и ИЛ-13 он обеспечивает привлечение и миграцию эозинофилов в очаг воспаления, повышает функциональную активность макрофагов. ИЛ-4 стимулирует процессы пролиферации В-лимфоцитов и синтеза ими IgE, регулирует экспрессию CD23-рецептора для IgE [38]. Выработка IgE и стимуляция им тучных клеток повышает синтез ряда цитокинов, в том числе ИЛ-4 и ИЛ-5 [42]. ИЛ-4 не только играет ключевую роль в индукции воспалительной реакции при АР, но и может служить диагностическим маркером для определения тяжести течения данного заболевания [39]. Измерение уровня этого цитокина в сыворотке крови и эпителиальных клетках полости носа пациентов с АР позволило выявить его статистически значимое повышение по сравнению со здоровыми донорами [15, 17, 39–41]. Вместе с тем не обнаружено различий содержания ИЛ-4 в смывах полости носа пациентов с АР и здоровых лиц [43, 44] (см. таблицу).

ИЛ-13

ИЛ-13 представляет собой плейотропный цитокин с молекулярной массой 13 кДа, образованный четырьмя α -спиралями: А, В, С и D [45]. Рецепторы к ИЛ-13 экспрессируются на поверх-

ности В-лимфоцитов, НК-клеток, базофилов, эозинофилов, тучных клеток, эндотелиоцитов, фибробластов, моноцитов, макрофагов, гладкомышечных клеток верхних дыхательных путей [34, 37]. Рецептор для ИЛ-13 включает общую с ИЛ-4 субъединицу ИЛ-4 α , а также специфичную для него субъединицу ИЛ-13 α -1 с низкой аффинностью (для проведения сигнала через нее необходима высокая концентрация ИЛ-13) либо ИЛ-13 α -2, обладающую высокой аффинностью. Важно отметить, что исходно ИЛ-13 связывается с ИЛ-13 α -1 либо ИЛ-13 α -2, вслед за чем происходит взаимодействие с ИЛ-4 α [35]. В дальнейшей передаче сигнала принимают участие тирозинкиназы Jak1 и TYK2. ИЛ-4 α взаимодействует с Jak1, тогда как ИЛ-13 α -1 – с TYK2, что приводит к последующей димеризации STAT6 и его транслокации в ядро [34]. Результаты недавних исследований также свидетельствуют о возможном участии во внутриклеточной передаче сигнала тирозинкиназ Jak2 и STAT3 [46].

ИЛ-13 α -2 представлен как мембранно-связанной, так и внутриклеточной формой. Полагают, что он действует как своего рода «рецептор-ловушка», изолируя ИЛ-13 от ИЛ-13 α 1/ИЛ-4 α , без последующей передачи сигнала [34, 46]. Вместе с тем ряд исследователей допускает, что взаимодействие этого рецептора с ИЛ-13 может приводить к STAT6-независимому фосфорилированию ERK1/2 и образованию димерного фактора транскрипции AP-1; данный механизм может индуцировать выработку трансформирующего фактора роста β (TGF- β) [45, 46]. Кроме того, описан механизм передачи сигналов от ИЛ-4 и ИЛ-13 через систему субстратов инсулинового рецептора (IRS), завершающийся активацией фосфатидилинозитол-3-киназы (phosphoinositide 3-kinase, PI3K) [34].

ИЛ-13 обладает широким спектром действия. Он вырабатывается тучными клетками, базофилами, эозинофилами, Th2-клетками и принимает участие в дифференцировке моноцитов и макрофагов, может подавлять продукцию ими провоспалительных цитокинов, стимулирует активность фибробластов и формирование гиперчувствительности дыхательных путей [47]. Доказано значение ИЛ-13 в воспалительных процессах, протекающих при АР. Так, при его непосредственном участии происходит переключение синтеза антител В-клетками с IgM на IgE [46], показано увеличение наработки мРНК и белка ИЛ-13 в бронхоальвеолярной лаважной жидкости мышей с АР, индуцированным аллергенами клещей домашней пыли [47]. Получены данные о повышенном уровне ИЛ-13 в сыворотке крови и смывах полости носа пациентов с АР по сравне-

нию со здоровыми людьми [15, 39, 44], не получившие подтверждения в исследовании [43] (см. таблицу).

ИЛ-5

ИЛ-5, или эозинофильный колониестимулирующий фактор, представляет собой гомодимерный белок с молекулярной массой 45–60 кДа, субъединицы которого стабилизированы дисульфидными связями. Каждая субъединица содержит четыре α -спиральных участка с небольшим β -складчатым листом, расположенным антипараллельно между каждой из спиралей [48]. ИЛ-5 синтезируется Th2-лимфоцитами, эозинофилами и тучными клетками. Этот цитокин связывается с рецептором ИЛ-5R, который состоит из α -субъединицы (ИЛ-5R α /CD125), специфичной для ИЛ-5, и β -субъединицы (β c/CD131), общей для ИЛ-3, ИЛ-5 и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF) [49, 50]. Передача сигналов от ИЛ-5 реализуется при участии киназ Jak1, Jak2 и активаторов транскрипции STAT1, STAT5 [49].

ИЛ-5 принимает участие в пролиферации В-клеток (на более поздних этапах, чем ИЛ-4) и индуцирует экспрессию рецептора к ИЛ-2 на их поверхности. Отличительной особенностью ИЛ-5 является его способность усиливать выработку IgM и IgG1 активированными клетками В2. Кроме того, ИЛ-5 обеспечивает защиту слизистых оболочек, поскольку способен индуцировать синтез IgA [37, 50]. Основные эффекты ИЛ-5 состоят в стимулировании роста, дифференцировки и повышении жизнеспособности эозинофилов. Он также обеспечивает миграцию эозинофилов, их активацию и дегрануляцию. Установлена положительная корреляционная связь между концентрацией ИЛ-5 и эозинофильного катионного белка в назальном секрете пациентов с АР, что свидетельствует об участии ИЛ-5 в развитии эозинофильного воспаления [51]. Сообщается, что уровень ИЛ-5 в сыворотке крови и смывах полости носа пациентов с АР выше, чем у здоровых людей [15, 39, 43, 51, 52] (см. таблицу). Однако в работе [43] не обнаружено статистически значимых отличий концентрации ИЛ-5 в сыворотке крови пациентов с АР и здоровых доноров (см. таблицу).

ИЛ-9

ИЛ-9, гликопротеин с молекулярной массой 14 кДа, состоит из 144 аминокислот и имеет на N-конце сигнальный пептид из 18 аминокислот. Первоначально ИЛ-9 был отнесен к категории цитокинов, продуцируемых Th2-клетками. В последующем была определена отдельная субпопуляция CD4⁺ Т-клеток, получивших название Th9,

которые вырабатывают значительное количество ИЛ-9. Данный цитокин также синтезируется тучными клетками, ILC2, Th2-клетками, регуляторными Т-лимфоцитами (Treg), NK-клетками и эпителиальными клетками тканей [53]. Его синтез повышается при контакте клеток с TGF- β , ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-12, ИЛ-21, ИЛ-25, ТСЛП [54, 55].

Рецептор ИЛ-9 состоит из двух субъединиц и является членом суперсемейства гемопозитиновых рецепторов. Первая субъединица специфична для ИЛ-9 и представляет собой белок с молекулярной массой 64 кДа, содержащий внутри- и внеклеточные домены из 231 и 233 аминокислот соответственно. Вместе с тем передача сигнала осуществляется только после взаимодействия ИЛ-9 со второй субъединицей рецептора, образованной γ -цепью рецептора ИЛ-2. Такая цепь является общей для ТСЛП, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-7, ИЛ-9, ИЛ-15 и ИЛ-21 [35]. Взаимодействие ИЛ-9 с рецептором стимулирует фосфорилирование киназ Jak1 и Jak3, что приводит к дальнейшей активации STAT1, STAT3 и STAT5. Проведение сигнала от ИЛ-9 также может осуществляться при участии IRS по PI3-киназному пути. Примечательно, что подобный механизм внутриклеточной передачи сигналов также описан для ИЛ-4 и ИЛ-13 (приводится выше), что объясняет сходство отдельных эффектов данных цитокинов [55].

Действие ИЛ-9 на клетку проявляется в усилении гемопозеза, пролиферации тучных клеток, которые играют центральную роль в воспалительных процессах и аллергических реакциях немедленного типа, ускорении регенерации тканей при участии ILC2 [55]. ИЛ-9 может потенцировать действие ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13 на иммунокомпетентные клетки. Так, он увеличивает выработку IgE и IgG В-клетками, опосредованную ИЛ-4, а в сочетании с IgE повышает секрецию тучными клетками ряда цитокинов, включая ИЛ-5, ИЛ-9 и ИЛ-13. Показано, что стимуляция эозинофилов периферической крови человека с использованием ИЛ-9 приводит к усилению экспрессии ИЛ-5R α , что позволяет предположить участие ИЛ-9 в развитии воспалительной реакции в дыхательных путях и дифференцировке эозинофилов. Кроме того, ИЛ-5, совместно с ИЛ-4 и ИЛ-13, усиливает продукцию слизи эпителиальными клетками носовой полости при АР [55, 56].

Продemonстрировано, что концентрация ИЛ-9 в сыворотке крови и экспрессия мРНК ИЛ-9 в эпителиальных клетках носа пациентов с АР повышена [41, 52, 57, 58] (см. таблицу). Вместе с тем не выявлено различий уровня ИЛ-9 в смывах полости носа пациентов с АР и здоровых людей [44] (см. таблицу).

Заключение

Анализ результатов исследований, посвященных оценке роли Th2-цитокинов в развитии и прогрессировании АР, убедительно свидетельствует об их несомненном участии в формировании и поддержании воспалительной реакции. Помимо «классических» Th2-цитокинов, таких как ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13, важную роль в формировании аллергического воспаления играют эпителиальные алармины ИЛ-25, ИЛ-33 и ТСПП, каждый из которых синтезируется в ответ на действие аллергенов и стимулирует последующие этапы аллергического воспаления. Полученные на сегодняшний день сведения о концентрации Th2-цитокинов в биологических жидкостях (сыворотке крови, смывах полости носа) и уровне мРНК этих медиаторов в эпителиальных клетках носа пациентов с АР главным образом свидетельствуют о ее повышении, что делает их потенциальными мишенями при лечении данного заболевания.

Список литературы / References

1. Знаменская Л.К., Шадчнева Н.А., Паневская Г.Н. Динамика заболеваемости аллергическим ринитом у взрослого населения Республики Крым в период с 2011 по 2015 г. *Таврич. мед.-биол. вестн.* 2017;20(3-3), 75–79.
2. Znamenskaya L.K., Shadchneva N.A., Panevskaya G.N. Dynamics of the incidence of allergic rhinitis in the adult population of the Republic of Crimea in the period from 2011 to 2015. *Tavrisheskiy medico-biologicheskiy vestnik = Tauric Medico-Biological Bulletin.* 2017;20(3-3), 75–79. [In Russian].
3. Порошина А.С., Шершакова Н.Н., Шиловский И.П., Кадушкин А.Г., Таганович А.Д., Гудима Г.О., Хайтов М.Р. Роль ИЛ-25, ИЛ-33 и TSLP в развитии кортикостероидной резистентности. *Иммунология.* 2023;44(4):500–510. doi: 10.33029/0206-4952-2023-44-4-500-510
4. Poroshina A.S., Shershakova N.N., Shilovskiy I.P., Kadushkin A.G., Taganovich A.D., Gudima G.O., Khaitov M.R. Role of IL-25, IL-33 and TSLP in the development of corticosteroid resistance. *Immunologiya = Immunology.* 2023;44(4):500–510. [In Russian]. doi: 10.33029/0206-4952-2023-44-4-500-510
5. Астафьева Н.Г., Баранов А.А., Вишнева Е.А., Дайхес Н.А., Жестков А.В., Ильина Н.И., Карнеева О.В., Карпова Е.П., Ким И.А., Крюков А.И., ... Эфендиева К.Е. Аллергический ринит. Клинические рекомендации. *Российская ринология.* 2020;28(4):246–256. doi: 10.17116/rostrino202028041246
6. Astafieva N.G., Baranov A.A., Vishneva E.A., Dai-khes N.A., Zhestkov A.V., Ilyina N.I., Karneeva O.V., Karpova E.P., Kim I.A., Kryukov A.I., ... Efendieva K.E. Allergic rhinitis. Clinical recommendations. *Rossiyskaya rinologiya = Russian Rhinology.* 2020;28(4):246–256. [In Russian]. doi: 10.17116/rostrino202028041246
7. Гусниев С.А., Польнер С.А., Михалева Л.М., Ильина Н.И., Есакова А.П., Курбачева О.М., Шиловский И.П., Хайтов М.Р. Влияние экспрессии гена интерлейкина-33 на клинико-морфологические характеристики слизистой оболочки носа при аллергическом рините. *Иммунология.* 2021;42(1):68–79. doi: 10.33029/0206-4952-2021-42-1-68-79
8. Gusniev S.A., Polner S.A., Mikhaleva L.M., Ilyina N.I., Esakova A.P., Kurbacheva O.M., Shilovskiy I.P., Khaitov M.R. Influence of interleukin-33 gene expression on clinical and morphological characteristics of the nasal mucosa in allergic rhinitis. *Immunologiya = Immunology.* 2021;42(1):68–79. [In Russian]. doi: 10.33029/0206-4952-2021-42-1-68-79
9. Азизова К.Ш., Абдурахманова Н.Р., Курбанов А.Г., Малакаева З.А., Давдиева А.А., Исмаилова Б.Н., Мирзаханов С.М., Мирзаханов А.М. Исследование коморбидности бронхиальной астмы и аллергического ринита у детей. *Международ. научно-исслед. ж.* 2023;(1):69. doi: 10.23670/IRJ.2023.127.54
10. Azizova K.Sh., Abdurakhmanova N.R., Kurbanov A.G., Malakaeva Z.A., Davdieva A.A., Ismailova B.N., Mirzakhanov S.M., Mirzakhanov A.M. A study of comorbidity of bronchial asthma and allergic rhinitis in children. *Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal = International Research Journal.* 2023;(1):69. [In Russian]. doi: 10.23670/IRJ.2023.127.54
11. Симбирцев А.С. Цитокины в иммунопатогенезе аллергии. *Рос. мед. ж. Мед. обозр.* 2021;5(1):32–37. doi: 10.32364/2587-6821-2021-5-1-32-37
12. Simbirtsev A.S. Cytokines and their role in immune pathogenesis of allergy. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal. Meditsinskoe obozrenie = Medical Journal of the Russian Federation. Medical Review.* 2021;5(1):32–37. [In Russian]. doi: 10.32364/2587-6821-2021-5-1-32-37
13. Lloyd C.M., Snelgrove R.J. Type 2 immunity: Expanding our view. *Sci. Immunol.* 2018;3(25):eaat1604. doi: 10.1126/sciimmunol.aat1604
14. Nagarkar D.R., Poposki J.A., Comeau M.R., Biyasheva A., Avila P.C., Schleimer R.P., Kato A. Airway epithelial cells activate Th2 cytokine production in mast cells through IL-1 and thymic stromal lymphopoietin. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012;130(1):225–32.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2012.04.019
15. Zhang K., Shan L., Rahman M.S., Unruh H., Halayko A.J., Gounni A.S. Constitutive and inducible thymic stromal lymphopoietin expression in human airway smooth muscle cells: role in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2007;293(2):L375–L382. doi: 10.1152/ajplung.00045.2007
16. He R., Geha R.S. Thymic stromal lymphopoietin. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2010;1183:13–24. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.05128.x

11. Свищевская Е.В., Матушевская Е.В., Чудаков Д.Б., Матушевская Ю.И. Роль инфекции в патогенезе аллергодерматозов. *Клин. дерматол. и венерол.* 2015;14(2):4–10. doi: 10.17116/klinderma20151424-10
- Svirshchetskaya E.V., Matushevskaya E.V., Chudakov D.B., Matushevskaya Yu.I. The role of infection in the pathogenesis of allergic dermatoses. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya = The Russian Journal of Dermatology and Venereology.* 2015;14(2):4–10. [In Russian]. doi: 10.17116/klinderma20151424-10
12. Гущин И.С. Устранение неизбежности аллергического ответа. *Пульмонология.* 2010;(4):23–33. doi: 10.18093/0869-0189-2010-4-23-33
- Gushchin I.S. Eliminating the inevitability of an allergic response. *Pulmonologiya = Pulmonology.* 2010;(4):23–33. [In Russian]. doi: 10.18093/0869-0189-2010-4-23-33
13. Реброва С.А. Аллергический ринит: патогенез, диагностика, лечение. *Consil. med.* 2023;25(3):147–151. doi: 10.26442/20751753.2023.3.202047
- Rebrova S.A. Allergic rhinitis: pathogenesis, diagnosis, treatment. *Consilium Medicum.* 2023;25(3):147–151. [In Russian]. doi: 10.26442/20751753.2023.3.202047
14. Whetstone C.E., Ranjbar M., Omer H., Cusack R.P., Gauvreau G.M. The role of airway epithelial cell alarmins in asthma. *Cells.* 2022;11(7):1105. doi: 10.3390/cells11071105
15. Champion N.J., Villazala-Merino S., Thwaites R.S., Stanek V., Killick H., Pertsinidou E., Zghaibi M., Toth J., Fröschl R., Perkmann T., ... Eckl-Dorna J. Nasal IL-13 production identifies patients with late-phase allergic responses. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2023;152(5):1167–1178.e12. doi: 10.1016/j.jaci.2023.06.026
16. Xu G., Zhang L., Wang D.Y., Xu R., Liu Z., Han D.M., Wang X.D., Zuo K.J., Li H.B. Opposing roles of IL-17A and IL-25 in the regulation of TSLP production in human nasal epithelial cells. *Allergy.* 2010;65(5):581–589. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02252.x
17. Mou Z., Xia J., Tan Y., Wang X., Zhang Y., Zhou B., Li H., Han D. Overexpression of thymic stromal lymphopoietin in allergic rhinitis. *Acta Otolaryngol.* 2009;129(3):297–301. doi: 10.1080/00016480802225884
18. Kim D.W., Kim D.K., Eun K.M., Bae J.S., Chung Y.J., Xu J., Kim Y.M., Mo J.H. IL-25 could be involved in the development of allergic rhinitis sensitized to house dust mite. *Mediators Inflamm.* 2017;2017:3908049. doi: 10.1155/2017/3908049
19. Xu M., Dong C. IL-25 in allergic inflammation. *Immunol. Rev.* 2017;278(1):185–191. doi: 10.1111/imr.12558
20. Бережная Н.М. Интерлейкин-25 (IL-17E): виновник аллергии и противник рака. *Цитокины и воспаление.* 2010;9(3):3–14
- Berezhnaya N.M. Interleukin 25 (IL-17E) helps allergy but fights cancer. *Tsitokiny i vospalenie = Cytokines and Inflammation.* 2010;9(3):3–14. [In Russian].
21. Liu D., Cao T., Wang N., Liu C., Ma N., Tu R., Min X. IL-25 attenuates rheumatoid arthritis through suppression of Th17 immune responses in an IL-13-dependent manner. *Sci. Rep.* 2016;6:36002. doi: 10.1038/srep36002
22. Fan H., Qin T.J., Ye L.S., Li F.T., Lin G.S., Liang Y.Q., Qu S.H. Expression of IL-25 and IL-33 and the count of EOS in peripheral blood of children with allergic rhinitis receiving immunotherapy. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* 2018;32(6):443–446. doi: 10.13201/j.issn.1001-1781.2018.06.011
23. Yang G., Zheng G., Zhang L., Zhu K., Xin W., Wei J. Expression level and significance of IL-17 and IL-23 in serum and nasal secretion of patients with allergic rhinitis and non-allergic rhinitis. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* 2015;29(12):1086–1090.
24. Moustafa H.S., Qotb M., Hussein M.A., Eid A., Ayad E.E., Fawzy T. Topical corticosteroids decrease IL-25 expression by immunohistochemistry. *ORL J. Otorhinolaryngol. Relat. Spec.* 2019;81(5-6):274–280. doi: 10.1159/000500990
25. Учасова Е.Г., Груздева О.В., Дылева Ю.А., Каретникова В.Н. Интерлейкин-33 и фиброз: современный взгляд на патогенез. *Мед. иммунол.* 2018;20(4):477–484. doi: 10.15789/1563-0625-2018-4-477-484
- Uchasova E.G., Gruzdeva O.V., Dyleva Yu.A., Karetnikova V.N. Interleukin-33 and fibrosis: pathogenesis updated. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology.* 2018;20(4):477–484. [In Russian]. doi: 10.15789/1563-0625-2018-4-477-484
26. Cayrol C., Girard J.P. Interleukin-33 (IL-33): A critical review of its biology and the mechanisms involved in its release as a potent extracellular cytokine. *Cytokine.* 2022;156:155891. doi: 10.1016/j.cyt.2022.155891
27. Clancy D.M., Sullivan G.P., Moran H.B.T., Henry C.M., Reeves E.P., McElvaney N.G., Lavelle E.C., Martin S.J. Extracellular neutrophil proteases are efficient regulators of IL-1, IL-33, and IL-36 cytokine activity but poor effectors of microbial killing. *Cell Rep.* 2018;22(11):2937–2950. doi: 10.1016/j.celrep.2018.02.062
28. Lefrançois E., Roga S., Gautier V., Gonzalez-de-Peredo A., Monsarrat B., Girard J.P., Cayrol C. IL-33 is processed into mature bioactive forms by neutrophil elastase and cathepsin G. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2012;109(5):1673–1678. doi: 10.1073/pnas.1115884109
29. Heidarzadeh Arani M., Nikafarin S., Gilasi H. The relationship between serum level of interleukin-33 and allergic rhinitis and its severity in children. *Iran. J. Pediatr.* 2022;32(1):e105094. doi: 10.5812/ijp.105094

30. Kamekura R., Kojima T., Takano K., Go M., Sawada N., Himi T. The role of IL-33 and its receptor ST2 in human nasal epithelium with allergic rhinitis. *Clin. Exp. Allergy*. 2012;42(2):218–228. doi: 10.1111/j.1365-2222.2011.03867.x
31. Glück J., Rymarczyk B., Rogala B. Serum IL-33 but not ST2 level is elevated in intermittent allergic rhinitis and is a marker of the disease severity. *Inflamm. Res.* 2012;61(6):547–50. doi: 10.1007/s00011-012-0443-9
32. Haccuria A., van Muylem A., Malinovschi A., Rasschaert J., Virreira M., Bruffaerts N., Hendrickx M., Michils A. Increased expression of IL-33 is found in the lower airways of patients with seasonal allergic rhinitis and is not related to natural allergen exposure. *Clin. Exp. Allergy*. 2021;51(6):845–848. doi: 10.1111/cea.13819
33. Sy C.B., Siracusa M.C. The therapeutic potential of targeting cytokine alarmins to treat allergic airway inflammation. *Front. Physiol.* 2016;7:214. doi: 10.3389/fphys.2016.00214
34. Минеев В.Н., Сорокина Л.Н., Трофимов В.И., Нема М.А., Иванов В.А. Рецепторы к интерлейкину-4 и -13: строение, функция и генетический полиморфизм. *Пульмонология*. 2010;(3):113–119. doi: 10.18093/0869-0189-2010-3-113-119
35. Mineev V.N., Sorokina L.N., Trofimov V.I., Nema M.A., Ivanov V.A. Interleukin-4 and interleukin-13 receptors: structure, function and genetic polymorphism. *Pulmonologiya = Pulmonology*. 2010;(3):113–119. [In Russian]. doi: 10.18093/0869-0189-2010-3-113-119
36. Stashkevich D.S., Filippova A.L., Burmistrova A.L. Актуальные вопросы иммунологии: система цитокинов, биологическое значение, генетический полиморфизм, методы определения. Челябинск: Цицеро, 2016. 82 с.
37. Stashkevich D.S., Filippova A.L., Burmistrova A.L. Actual issues of immunology: cytokine system, biological significance, genetic polymorphism, determination methods. Chelyabinsk: Tsitsero, 2016. [In Russian].
38. Gadani S.P., Cronk J.C., Norris G.T., Kipnis J. IL-4 in the brain: a cytokine to remember. *J. Immunol.* 2012;189(9):4213–4219. doi: 10.4049/jimmunol.1202246
39. Ярилин А.А. Иммунология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 752 с.
40. Yarilin A.A. Immunology. Moscow: GEOTAR-Media, 2012. 752 p. [In Russian].
41. Кузубова Н.А., Титова О.Н. Т2-ассоциированные заболевания: в фокусе коморбидный пациент. *Мед. сов.* 2020;(17):57–64. doi: 10.21518/2079-701X-2020-17-57-64
42. Kuzubova N.A., Titova O.N. T2-associated diseases: focus on the comorbid patient. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(17):57–64. [In Russian]. doi: 10.21518/2079-701X-2020-17-57-64
43. Nur Husna S.M., Md Shukri N., Tuan Sharif S.E., Tan H.T.T., Mohd Ashari N.S., Wong K.K. IL-4/IL-13 axis in allergic rhinitis: elevated serum cytokines levels and inverse association with tight junction molecules expression. *Front. Mol. Biosci.* 2022;9:819772. doi: 10.3389/fmolb.2022.819772
44. Тюрин Ю.А., Решетникова И.Д., Шарифуллина А.А., Агафонова Е.В., Фассахов Р.С. Клинико-иммунологические особенности пациентов с различными формами аллергических ринитов при сенсibilизации микробными, бытовыми и пыльцевыми аллергенами. *Практ. мед.* 2018;16(6):211–217
45. Tyurin Yu.A., Reshetnikova I.D., Sharifullina A.A., Agafonova E.V., Fassakhov R.S. Clinical and immunological features of patients with various forms of allergic rhinitis under sensitization by microbial, domestic and pollen allergens. *Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine*. 2018;16(6):211–217. [In Russian].
46. Wang X.Q., Hu G.H., Kang H.Y., Shen Y., Ke X., Hong S.L. High frequency of T-helper type 9 cells in Chinese patients with allergic rhinitis. *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* 2015;33(4):301–307. doi: 10.12932/AP0609.33.4.2015
47. Татаурщикова Н.С., Сидорович И.Г. Цитокиновый статус как критерий эффективности интраназальной аэрозольной терапии раствором циклоферона в лечении аллергического риносинусита. *Вестн. оториноларингол.* 2012;(3):79–82.
48. Tataurshchikova N.S., Sidorovich I.G. The cytokine status as a criterion for the efficacy of intranasal aerosol therapy with the use of a cycloferon solution in the patients presenting with allergic rhinosinusitis. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2012;(3):79–82. [In Russian].
49. Vlaykov A.N., Tacheva T.T., Vlaykova T.I., Stoyanov V.K. Serum and local IL-4, IL-5, IL-13 and immunoglobulin E in allergic rhinitis. *Postepy Dermatol. Alergol.* 2020;37(5):719–724. doi: 10.5114/ada.2020.100483
50. Badorrek P., Müller M., Koch W., Hohlfeld J.M., Krug N. Specificity and reproducibility of nasal biomarkers in patients with allergic rhinitis after allergen challenge chamber exposure. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2017;118(3):290–297. doi: 10.1016/j.anai.2017.01.018
51. Rael E.L., Lockey R.F. Interleukin-13 signaling and its role in asthma. *World Allergy Organ. J.* 2011;4(3):54–64. doi: 10.1097/WOX.0b013e31821188e0
52. Roeb E. Interleukin-13 (IL-13)-A Pleiotropic Cytokine Involved in Wound Healing and Fibrosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(16):12884. doi: 10.3390/ijms241612884
53. Kasaian M.T., Miller D.K. IL-13 as a therapeutic target for respiratory disease. *Biochem. Pharmacol.* 2008;76(2):147–155. doi: 10.1016/j.bcp.2008.04.002

48. Moore M.L., Peebles Jr. R.S. Interleukins II-5. In: *Encyclopedia of respiratory medicine*, 2006. P. 359–363. doi: 10.1016/B0-12-370879-6/00476-2
49. Kusano S., Kukimoto-Niino M., Hino N., Ohsawa N., Ikutani M., Takaki S., Sakamoto K., Hara-Yokoyama M., Shirouzu M., Takatsu K., Yokoyama S. Structural basis of interleukin-5 dimer recognition by its α receptor. *Protein Sci.* 2012;21(6):850–864. doi: 10.1002/pro.2072
50. Бекетова Т.В., Арсеньев Е.В. Интерлейкин-5 – новая мишень для терапии эозинофильного гранулематоза с полиангиитом. *Научно-практ. ревматол.* 2020;58(3):321–329. doi: 10.14412/1995-4484-2020-321-329
51. Beketova T.V., Arseniev E.V. Interleukin-5 is a new target in the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2020;58(3):321–329. [In Russian]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-321-329
52. Kramer M.F., Ostertag P., Pfrogner E., Rasp G. Nasal interleukin-5, immunoglobulin E, eosinophilic cationic protein, and soluble intercellular adhesion molecule-1 in chronic sinusitis, allergic rhinitis, and nasal polyposis. *Laryngoscope.* 2000;110(6):1056–1062. doi: 10.1097/00005537-200006000-00031
53. Zheng N., Lu Y. Targeting the IL-9 pathway in cancer immunotherapy. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2020;16(10):2333–2340. doi: 10.1080/21645515.2019.1710413
54. Putheti P., Awasthi A., Popoola J., Gao W., Strom T.B. Human CD4 memory T cells can become CD4+IL-9+ T cells. *PLoS One.* 2010;5(1):e8706. doi: 10.1371/journal.pone.0008706
55. Yazdani R., Shapoori S., Rezaeepoor M., Sanaci R., Ganjalikhani-Hakemi M., Azizi G., Rae W., Aghamohammadi A., Rezaei N. Features and roles of T helper 9 cells and interleukin-9 in immunological diseases. *Allergol. Immunopathol. (Madr).* 2019;47(1):90–104. doi: 10.1016/j.aller.2018.02.003
56. Gounni A.S., Gregory B., Nutku E., Aris F., Latifa K., Minshall E., North J., Tavernier J., Levit R., Nicolaides N., Robinson D., Hamid Q. Interleukin-9 enhances interleukin-5 receptor expression, differentiation, and survival of human eosinophils. *Blood.* 2000;96(6):2163–2171
57. Allam A.A., Mansour S.A., Tarek A.E., Mohamed F.N., Morad E.A. The role of interleukin-9 in patients with allergic rhinitis. *Egyptian Journal of Medical Microbiology.* 2018;27(4):133–139. doi: 10.21608/ejmm.2018.285800
58. Nouri-Aria K.T., Pilette C., Jacobson M.R., Watanabe H., Durham S.R. IL-9 and c-Kit+ mast cells in allergic rhinitis during seasonal allergen exposure: effect of immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005;116(1):73–79. doi: 10.1016/j.jaci.2005.03.011

Сведения об авторах:

Макаревич Василина Вадимовна, ORCID: 0009-0008-7623-8839, e-mail: vasilinamkrvch@gmail.com
Таганович Анатолий Дмитриевич, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-0668-2888, e-mail: taganovich@bsmu.by
Миронова Татьяна Витальевна, ORCID: 0009-0008-9884-1639, e-mail: tomanis@mail.ru
Шиловский Игорь Петрович, д.б.н., ORCID: 0000-0001-5343-4230, e-mail: ip.shilovsky@nrcii.ru
Хайтов Муса Рахимович, д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, ORCID: 0000-0003-4961-9640, e-mail: mr.khaitov@nrcii.ru
Кадушкин Алексей Геннадьевич, д.м.н., ORCID: 0000-0002-1620-8477, e-mail: kadushkyn@gmail.com

Information about the authors:

Vasilina V. Makarevich, ORCID: 0009-0008-7623-8839, e-mail: vasilinamkrvch@gmail.com
Anatoly D. Taganovich, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-0668-2888, e-mail: taganovich@bsmu.by
Tatiana V. Mironova, ORCID: 0009-0008-9884-1639, e-mail: tomanis@mail.ru
Igor P. Shilovskiy, doctor of biological sciences, ORCID: 0000-0001-5343-4230, e-mail: ip.shilovsky@nrcii.ru
Musa R. Khaitov, doctor of medical sciences, professor, corresponding member of RAS, ORCID: 0000-0003-4961-9640, e-mail: mr.khaitov@nrcii.ru
Aliaksei G. Kadushkin, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-1620-8477, e-mail: kadushkyn@gmail.com

Поступила в редакцию 30.04.2024
После доработки 05.07.2024
Принята к публикации 12.09.2024

Received 30.04.2024
Revision received 05.07.2024
Accepted 12.09.2024