



Роль компонентов иммунного ответа первого и семнадцатого типов в развитии аллергических заболеваний дыхательной системы

Т.В. Миронова^{1, *} , А.Д. Таганович¹ , А.Г. Кадушкин¹ , В.В. Макаревич¹ ,
И.П. Шиловский² , М.Р. Хаитов²

¹Кафедра биологической химии, Белорусский государственный медицинский университет
Министерства здравоохранения Республики Беларусь, Республика Беларусь,
220083, г. Минск, пр-т Дзержинского, д. 83;

²Институт иммунологии, Федеральное медико-биологическое агентство,
Российская Федерация, 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24

*e-mail: tomanis@mail.ru

В классическом представлении о механизмах развития аллергического воспаления ведущая роль отводится клеткам Th2 и их цитокинам. В настоящее время эта концепция подвергается переосмыслению, поскольку в ряде случаев воздействие на компоненты иммунного ответа второго типа не позволяет устранить аллергические симптомы. В то же время получены экспериментальные доказательства вовлечения в развитие аллергических заболеваний дыхательных путей, таких как бронхиальная астма и аллергический ринит, популяций лимфоцитов Th1 и Th17. Компоненты иммунного ответа первого типа, в частности IFN- γ , способствуют как противовоспалительным, так и провоспалительным процессам, регулируя степень выраженности иммунного ответа дыхательных путей на действие аллергена. Суммарный эффект, по всей вероятности, заключается в сдерживании его прогрессирования за счет подавления иммунного ответа второго типа. Компоненты иммунного ответа 17-го типа активируют широкий спектр эффекторных клеток, поддерживающих воспаление. Цитокины семейства IL-17 (IL-17A и IL-17F) стимулируют в эпителиальных клетках дыхательных путей синтез провоспалительных цитокинов и хемокинов, которые рекрутируют и активируют нейтрофилы. Полагают, что аналогичные механизмы обуславливают вовлечение Th17 в развитие аллергического воспаления дыхательных путей.

Ключевые слова: Т-хелперы первого типа, интерферон- γ , фактор некроза опухоли- α , Т-хелперы 17-го типа, цитокины семейства интерлейкина 17, хемокины, аллергическое воспаление

DOI: 10.55959/MSU0137-0952-16-79-4-11

Введение

Аллергия дыхательных путей (респираторная аллергия) — группа заболеваний, обусловленная повышенной чувствительностью иммунной системы и органов дыхания к определенным аллергенам. Респираторная аллергия встречается в виде двух форм: аллергический ринит (АР) и бронхиальная астма (БА). При АР в качестве органа-мишени выступает слизистая оболочка полости носа, а при БА в патологический процесс вовлекаются бронхи.

АР является наиболее часто встречающейся формой аллергии. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) от 1 до 40% населения в разных странах страдают сезонным АР и от 1 до 18% — круглогодичным АР, при этом пик забо-

леваемости приходится на возраст от 18 до 24 лет [1, 2]. Его рассматривают в качестве фактора риска развития БА. Согласно статистическим данным, до 50% пациентов с АР имеют симптомы БА и свыше 80% пациентов с БА страдают АР [3].

Принято считать, что ведущая роль в формировании аллергических воспалительных реакций принадлежит врожденным лимфоидным клеткам второго типа (ILC2, group 2 innate lymphoid cells) и Th2-лимфоцитам (Th, T helper) адаптивного иммунного ответа. Однако в настоящее время классическое представление о механизмах развития аллергических заболеваний, связанное с дисбалансом Th1/Th2-лимфоцитов, подвергается переосмыслению. Это связано с открытием новых субпопуляций Т-хелперов. Понимание механизмов — путь

к созданию эффективных патогенетически направленных в своем действии препаратов, способных снизить выраженность аллергической реакции или предотвратить ее дальнейшее развитие.

Механизм и основные участники развития аллергического воспаления

Иммунный ответ любого типа инициируется в момент поглощения аллерген-представляющей клеткой (АПК) чужеродного для организма агента (молекулы, бактерии и др.). В качестве АПК чаще всего выступают дендритные клетки (ДК), но также это могут быть тканевые макрофаги или В-лимфоциты. В результате процессинга антигена на поверхности АПК появляется молекула главного комплекса гистосовместимости (МНС, major histocompatibility complex) II, связанная с антигенной детерминантой. Далее АПК должна найти Т-лимфоцит, Т-клеточный рецептор которого (TCR, T-cell receptor) будет комплементарен представленному антигену. После такого контакта наивный Т-лимфоцит (Th0) под влиянием цитокинов дифференцируется в один из типов Т-хелперов. В зависимости от набора цитокинов, действующих на Th0, могут образоваться субпопуляции Th1, Th2, Th17, Th9, Th22, Th-reg и др. [4]. Разнообразие форм иммунного ответа достигается за счет активации дифференцированными Т-хелперами различных клеток-эффекторов. Так, ответ по Th1-типу связан с активацией макрофагов и выработкой интерферона- γ (IFN- γ , interferon γ). В ходе ответа по Th2-типу происходит активация В-лимфоцитов и образование большого количества антител. При преобладании Th17-типа иммунного ответа активируются нейтрофилы, эпителиальные клетки (ЭК) и синтез цитокинов семейства интерлейкина 17 (IL, interleukin) [5].

Первичный этап каскада молекулярных событий аллергического воспаления дыхательных путей регулируется сложным взаимодействием между ЭК и ДК. Первоначально ингаляционный аллерген проходит через ЭК слизистой оболочки носа. После активации эти клетки выделяют ряд хемокинов — в частности, CCL20 — способствующих рекрутированию незрелых ДК [6]. В этот период повышается активность деацетилазы гистонов, которая приводит к нарушению синтеза белков плотных контактов и, соответственно, к дисфункции эпителиального барьера [7].

Полагают, что именно эти изменения predisполагают к пагубному воздействию аллергена. Оно заключается в индуцированной гибели ЭК и высвобождении из них IL-33, а также секреции тимусного стромального лимфопоэтина (TSLP, thymic stromal lymphopoietin) и IL-25 из ЭК. Эти цитокины стимулируют развитие проаллергических ДК второго типа (ДК-2), а также ILC2, которые совместно усиливают локальное аллергическое воспаление, опосредованное Th2. В эксперименте

было показано, что TSLP и IL-33 могут и напрямую активировать клетки Th2 [6, 8, 9].

Активированные Th2 и их цитокины, в частности IL-4, способствуют синтезу и секреции иммуноглобулина E (IgE, immunoglobulin E) из В-лимфоцитов. IgE связывается с высокоаффинным поверхностным рецептором тучных клеток (Fc ϵ R I), что приводит к активации и дегрануляции последних. Тучные клетки секретируют ряд медиаторов аллергии, включая воспалительные цитокины, гистамин, β -гексозаминидазу, хемокины и производные арахидоновой кислоты [10]. Это приводит к инфильтрации иммунокомпетентных клеток с последующим формированием острого или хронического воспаления в тканях носовой полости и отеком слизистой оболочки носа.

Баланс между ответами клеток Th1 и Th2, по всей вероятности, играет центральную роль в патогенезе аллергического воспаления дыхательных путей. Экспериментально показано, что цитокины Th2, такие как IL-4, IL-5, IL-9 и IL-13, играют решающую роль в инициации и усилении аллергического воспаления, в то время как цитокины Th1, такие как IFN- γ , как считается, предотвращают этот процесс [11].

Однако в последние годы было признано, что дисбаланс Th1/Th2 не полностью объясняет механизм развития аллергических заболеваний, а устранение этого дисбаланса не позволяет полностью контролировать аллергические симптомы [12]. Значит, должны существовать другие механизмы.

Каждый тип Th-клеток секретирует цитокины, регулирующие функциональную активность других типов. Так клетки Th1 и Th2 способны влиять друг на друга, что приводит к доминированию иммунного ответа первого или второго типа. Под действием реполяризующих сигналов клетки Th2 могут секретировать не свойственный им IFN- γ , а клетки Th1 и Th17 — IL-4 [13].

Оказалось, что баланс между клетками Th17 и Treg также может иметь важное значение в развитии аллергических заболеваний. В развитии аутоиммунных нарушений и хронического воспаления клетки Th17 и их эффекторные цитокины семейства IL-17 играют провоспалительную роль, тогда как клетки Treg — противовоспалительную, продуцируя IL-10 и трансформирующий фактор роста β (TGF β , transforming growth factor β) [12, 14].

Роль компонентов иммунного ответа первого и семнадцатого типа в развитии аллергического воспаления

Как известно, иммунный ответ первого типа характеризуется доминированием клеток Th1 и их медиаторов: IFN- γ , IL-2, фактора некроза опухоли- α (TNF- α , tumor necrosis factor α) и др. Из событий, определяющих развитие иммунного ответа по первому или второму типу, подчеркива-

ется значимость баланса IFN- γ и IL-4 (ключевого участника иммунного ответа, опосредованного Th2). IFN- γ совместно с IL-12 и IL-18 инициирует дифференцировку Th1 и таким образом ингибирует пролиферацию Th2 [15].

Помимо вышеназванных медиаторов клетки Th1 продуцируют IL-3, TNF- β , колониестимулирующий фактор гранулоцитов и макрофагов (ГМ-КСФ), а также фактор транскрипции T-bet. После пролиферации Th1 мигрируют в места локализации антигена, а выделяемые ими медиаторы привлекают тканевые макрофаги и ДК, активируют их на захват антигенов, стимулируют их бактерицидную активность, способствуют активации и пролиферации Т-киллеров.

Кроме того, IFN- γ стимулирует активность Т- и В-лимфоцитов, моноцитов/макрофагов, нейтрофилов и натуральных киллеров (НК), усиливает экспрессию молекул МНС I и МНС II [15]. Вместе с T-bet он играет важную роль в подавлении Th2-опосредованного иммунного ответа в слизистой оболочке носа. T-bet связывает фактор транскрипции гена *GATA3*, тем самым инактивируя его. Продукт экспрессии этого гена способен индуцировать STAT6-зависимую дифференцировку клеток Th2, одновременно подавляя дифференцировку лимфоцитов Th1.

Помимо смещения дифференцировки наивных Т-клеток в сторону подтипа Th1, супрессивные эффекты IFN- γ опосредуются и другими механизмами, такими как ингибирование продукции цитокинов в Th2, IgE – в В-лимфоцитах, облегчение апоптоза Т-клеток и эозинофилов, замедление активации эозинофилов [10].

Эффекты, вызываемые Th1, опосредованы, в том числе, действием хемокинов из группы CXС (от англ. cysteine – amino acid – cysteine), особенно CXCL9, 10 и 11. Эти хемокины индуцируются IFN- γ и действуют на иммунные клетки, экспрессирующие рецептор CXCR3, в том числе и Th1 [13].

Иммунный ответ, развивающийся по Th17-типу, направлен на поддержание воспаления за счет выработки цитокинов семейства IL-17, которые воздействуют на ряд клеток-эффекторов, среди которых Т- и В-лимфоциты, нейтрофилы, эозинофилы, фибробласты, эндотелиальные и эпителиальные клетки, макрофаги и др.

Th17 функционируют в коже и слизистых оболочках, куда они мигрируют под влиянием хемокина CCL6. Основным цитокином, обеспечивающим дифференцировку Th17, является IL-23, синтезирующийся ДК, макрофагами и моноцитами. Экспрессия IL-23 в ДК индуцируется TSLP и угнетается IL-4 [16]. IL-23 опосредует синтез цитокинов семейства IL-17, оказывая регулирующее влияние на факторы транскрипции – белки STAT3, орфаный рецептор γ -2, связанный с рецептором ретиноевой кислоты (ROR γ -2), и ядерный фактор- κ B (NF- κ B) [4, 17]. Также на произ-

водство IL-17 влияет супрессор цитокиновых сигналов 3 (SOCS, suppressor of cytokine signaling proteins), который препятствует фосфорилированию белка STAT3 и его связыванию с промоторами соответствующих генов [18]. Альтернативный способ индукции синтеза цитокинов семейства IL-17 может осуществляться посредством TGF- β и IL-6 [4, 19].

Семейство IL-17 объединяет шесть цитокинов (IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E (IL-25), IL-17F), а также пять рецепторов (IL-17R, IL-17RH1, IL-RL, IL-RD, IL-17RE). Все интерлейкины семейства имеют массу около 20–30 кДа, длину порядка 163–202 аминокислотных остатков, а также сходный участок первичной структуры с четырьмя остатками цистеина [19, 20].

Главным представителем семейства IL-17 является IL-17A. Это димерный гликопротеин, который синтезируется в различных иммунокомпетентных клетках, включая тучные клетки, нейтрофилы, макрофаги, ДК и НК. Гистамин и серотонин усиливают его продукцию. В кровяном русле IL-17A циркулирует в виде гомодимера или гетеродимера, включающего IL-17F. IL-17F проявляет наибольшую (50%) гомологию с IL-17A. Он может функционировать как независимо, так и совместно с IL-17A. IL-17A и IL-17A/F связываются с рецепторным комплексом, состоящим из субъединиц IL-17RA и IL-17RC. Это приводит к активации гена *ACT1*, который регулирует продукцию провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6, TNF- α и IL-8. Также индуцируется выработка ГМ-КСФ, хемокинов и металлопротеиназ [19, 21]. Все это обеспечивает рекрутирование, активацию и миграцию нейтрофилов, стимулирует образование в моноцитах периферической крови IL-1 β , TNF- α и IL-6.

Активируя эпителиальные клетки дыхательных путей, IL-17A стимулирует их на выработку провоспалительных цитокинов и хемокинов, усиливающих нейтрофильное воспаление. Однако IL-17A может также участвовать в гиперреактивности и структурном ремоделировании дыхательных путей, действуя непосредственно на клетки гладкой мускулатуры [22–24].

Представитель семейства IL-17E (IL-25), как частный случай, не относится к участникам иммунного ответа 17-го типа, поскольку он усиливает образование цитокинов группы Th2. Тем самым, он усиливает Th2-иммунный ответ, поскольку вызывает эозинофилию, повышает уровень сывороточных иммуноглобулинов Е и G1, а также синтез IL-4, IL-5 и IL-13 [19, 25]. Это сопровождается гиперплазией эпителиальных клеток, увеличением секреции слизи и образования в клетках провоспалительных цитокинов семейства Th2 [25].

IL-17D синтезируется в покоящихся Т-клетках CD4⁺ и стимулирует в эндотелиальных клетках продукцию IL-6, IL-8 и ГМ-КСФ. IL-17C образуется в эпителиальных клетках верхних и нижних

дыхательных путей и выполняет функцию медиатора врожденного иммунитета [20].

Основной представитель рецепторов для IL-17 — IL-17R, синтезируется клетками сосудистого эндотелия, Т- и В-клетками, фибробластами и др. В проведении сигнала в клетки от IL-17 после его взаимодействия с рецептором вовлечены фактор транскрипции 6, c-Jun N-терминальная киназа (JNK, c-Jun N-terminal kinases), МАП-киназы, активирующий протеин 1, NF- κ B, внеклеточная сигнальная киназа (ERK, extracellular signal-regulated kinase) и фосфотидилинозитол-3-киназа (PI3K, phosphoinositide 3-kinase) [19, 26].

В развитии иммунного ответа 17-го типа участвуют хемокины семейства CXС. Их основная роль заключается в привлечении и активации нейтрофилов [27]. Так, CXCL8 (IL-8) является основным цитокином, участвующим в привлечении нейтрофилов к месту повреждения или инфекции. Предполагают, что он может усиливать и миграцию эозинофилов через базальную мембрану путем высвобождения из нейтрофилов супероксид-аниона, матриксной металлопротеиназы (ММР)-9, лейкотриена В4 и фактора активации тромбоцитов [28].

Роль компонентов иммунного ответа первого и семнадцатого типа в развитии аллергических заболеваний дыхательной системы

У пациентов с тяжелой формой БА и в эксперименте был обнаружен высокий уровень цитокинов, синтезируемых лимфоцитами Th1. На экспериментальной модели БА было показано, что развитие таких характерных особенностей заболевания, как нейтрофильное и эозинофильное воспаление, может быть связано с наличием рецептора IFN- γ на тучных клетках. В этой модели активация тучных клеток с помощью IFN- γ (через IFN- γ R) приводила к повышенному производству цитокинов, характерных для иммунного ответа, опосредованного Th2 (IL-6, IL-13 и IL-33) тучными и другими клетками, способными продуцировать эти цитокины [17]. Было показано, что концентрация CXCL9, CXCL10 и CXCL11 значительно повышена в бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ) после провокации антигеном у пациентов с БА. Повышенный уровень CXCL9 и CXCL10 наблюдался и у детей с обострением БА. У пациентов с АР TNF- α вызывает назальную воспалительную реакцию, характеризующуюся экссудацией плазмы и активностью нейтрофилов через 24 ч после контакта с аллергеном [13].

Многие исследователи продемонстрировали взаимосвязь семейства IL-17 с АР и стероидорезистентной БА. Устойчивой к кортикостероидам оказалась та форма БА, которая, как правило, не связана с развитием иммунного ответа второго типа. Именно для этой разновидности БА характерно увеличение количества не эозинофилов, а нейтрофилов [29–31]. Именно у таких пациентов

в плазме крови и слизи бронхов уровень цитокинов семейства IL-17 (в частности IL-17A и IL-17F) был повышен и коррелировал с тяжестью клинических проявлений [29, 33]. С другой стороны, у мышей с нарушением синтеза IL-17 аллергические симптомы были менее выражены. В слизистой оболочке носа у этих животных наблюдалось снижение количества эозинофилов, а в крови был снижен уровень IgE [34].

У людей, предрасположенных к АР, при контакте с аллергеном в крови увеличивается количество Th17, а в слизистой оболочке носа — концентрация IL-17. При этом в сыворотке крови уровень IL-17 имел корреляционную связь с тяжестью АР [13]. Было показано, что IL-17 вызывает активацию Th2, накопление эозинофилов, нейтрофилов и выработку IgE при АР. При этом нейтрализация IL-17 заметно снижала симптомы АР, подавляя дифференцировку как Th17, так и Th2 [35].

При блокировании активности IL-17A и IL-17F у мышей с экспериментальной тяжелой БА экспрессия CXCL1 снижалась [36]. Эти данные свидетельствуют о том, что CXCL1 играет важную роль в развитии аллергического воспаления дыхательных путей, опосредованного нейтрофилами.

У пациентов с БА наблюдался повышенный уровень IL-8 в сыворотке крови по сравнению с пациентами с АР и контрольной группой [37]. В БАЛЖ пациентов с астмой уровень IL-8 также был повышен по сравнению со здоровыми людьми [28]. Повышенную концентрацию IL-8 обнаружили в образцах назальной биопсии пациентов с АР, хроническим синуситом и сопутствующими полипами носа [38]. А после провокационных тестов с аллергеном в носовой полости высокую концентрацию IL-8 обнаружили в слезной жидкости пациентов с АР [13].

Приведенные данные позволяют предположить, что активация системы иммунного ответа первого типа, направленная на регуляцию баланса Th1/Th2, а также ингибирование иммунного ответа 17-го типа могут стать новым направлением поиска терапевтических средств для лечения аллергических заболеваний дыхательной системы. Вещества с такими свойствами пока только изучаются в экспериментальных животных моделях АР и БА. В частности, апигенин и розувастатин усиливали дифференцировку Th1, повышая соотношение Th1/Th2 [10, 11], а введение кверцетина и антител, нейтрализующих IL-17A и IL-17F, приводило к снижению количества Th17, облегчая симптомы аллергического воспаления [14, 24, 36].

Заключение

Несмотря на то что ведущая роль в развитии аллергических заболеваний дыхательных путей отводится клеткам Th2 и цитокинам, относящимся к участникам иммунного ответа второго типа, Th1 и Th17 также вовлечены в процесс развития

аллергического воспаления. Th1 посредством их главного цитокина IFN- γ оказывают многоплановое действие при аллергии. Они способствуют как противовоспалительным, так и провоспалительным процессам, регулируя степень выраженности иммунного ответа дыхательных путей на действие аллергена. Суммарный эффект, по всей вероятности, заключается в сдерживании его прогрессирования.

Цитокины семейства Th1, в частности IFN- γ , подавляют иммунный ответ второго типа, угнетая пролиферацию Th2-лимфоцитов, их способность синтезировать цитокины и процессы, опосредованные действием этих цитокинов на эффектор-ные клетки. С другой стороны, IFN- γ , и еще один цитокин семейства Th1 – TNF- α – способствуют обострению аллергических заболеваний за счет активации нейтрофильных и эозинофильных лимфоцитов, опосредованной стимуляцией продукции хемокинов семейства CXС и провоспалительных цитокинов. Однако механизмы такого влияния требуют дальнейшего изучения.

Клетки Th17 и секретируемые ими цитокины семейства IL-17 активируют широкий спектр эффекторных клеток, вовлеченных в поддержание воспаления. В частности, IL-17A и IL-17F стимулируют в эпителиальных клетках дыхательных путей синтез провоспалительных цитокинов

(TNF- α , IL-1 β , IL-6) и хемокинов (CXCL1, CXCL8), которые рекрутируют и активируют нейтрофилы. Полагают, что аналогичные механизмы обуславливают вовлечение Th17 в развитие аллергического воспаления дыхательных путей.

В настоящее время лечение аллергических заболеваний дыхательных путей преимущественно направлено на подавление иммунного ответа второго типа посредством назначения антигистаминных и стероидных препаратов и не всегда оказывается эффективным [2, 9]. Приведенные в данном обзоре сведения относительно роли цитокинов семейств Th1 и Th17 в регуляции аллергического воспалительного процесса заболеваний дыхательных путей свидетельствует о том, что компоненты первой и 17-й систем иммунного ответа также целесообразно рассматривать в качестве потенциальных терапевтических мишеней. При этом действие терапевтических средств должно быть разнонаправленным: активация системы 1 и сдерживание системы 17.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект №23-45-10031). Исследования проведены без использования животных и без привлечения людей в качестве испытуемых. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

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 гг. *Таврический медико-биологический вестник*. 2017;3(3):75–79.
2. Рязанцев С.В., Павлова С.С. Отражение современных концепций терапии при лечении аллергических заболеваний носа и околоносовых пазух. *Медицинский совет*. 2020;(6):78–84.
3. 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. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2023;1(127):1–4.
4. Chen X., Yue R., Li X., Ye W., Gu W., Guo X. Surfactant protein A modulates the activities of the JAK/STAT pathway in suppressing Th1 and Th17 polarization in murine OVA-induced allergic asthma. *Lab. Invest.* 2021;101(9):1176–1185.
5. Лобанова Е.Г., Калинина Е.П., Денисенко Ю.К. Особенности содержания цитокинов Th1- и Th17-лимфоцитов у лиц с хронической обструктивной болезнью легких. *Медицинская иммунология*. 2016;18(3):287–290.
6. Drazdauskaitė G., Layhadi J.A., Shamji M.H. Mechanisms of allergen immunotherapy in allergic rhinitis. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2021;21:2.
7. Steelant B., Wawrzyniak P., Martens K., Jonckheere A.C., Pugin B., Schrijvers R., Bullens D.M., Vanoir-

- beek J.A., Krawczyk K., Dreher A., Akdis C.A., Hellings P.W., Blocking histone deacetylase activity as a novel target for epithelial barrier defects in patients with allergic rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019;144(5):1242–1253.
8. Akasaki S., Matsushita K., Kato Y., Fukuoka A., Iwasaki N., Nakahira M., Fujieda S., Yasuda K., Yoshimoto T. Murine allergic rhinitis and nasal Th₂ activation are mediated via TSLP- and IL-33-signaling pathways. *Int. Immunol.* 2016;28(2):65–76.
9. Новик Г.А., Тамразова О.Б. Практический подход к лечению аллергических заболеваний. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2023;(3):5–15.
10. Chen F., He D., Yan B. Apigenin attenuates allergic responses of ovalbumin-induced allergic rhinitis through modulation of Th1/Th2 responses in experimental mice. *Dose-Response*. 2020;18(1):1559325820904799.
11. Saadat S., Mohamadian Roshan N., Aslani M.R., Boskabady M.H. Rosuvastatin suppresses cytokine production and lung inflammation in asthmatic, hyperlipidemic and asthmatic-hyperlipidemic rat models. *Cytokine*. 2020;128:154993.
12. Tao B., Ruan G., Wang D., Li Y., Wang Z., Yin G. Imbalance of peripheral Th17 and regulatory T cells in children with allergic rhinitis and bronchial asthma. *Iran J. Allergy Asthma Immunol.* 2015;14(3):273–279.
13. Berghi N.O., Dumitru M., Vrinceanu D., Ciuluvica R.C., Simioniuc-Petrescu A., Caragheorghopol R., Tucureanu C., Cornateanu R. S., Giurcaneanu C. Relationship between chemokines and T lymphocytes in the context

of respiratory allergies (Review). *Exp. Ther. Med.* 2020;20(3):2352–2360.

14. Ke X., Chen Z., Wang X., Kang H., Hong S. Quercetin improves the imbalance of Th1/Th2 cells and Treg/Th17 cells to attenuate allergic rhinitis. *Autoimmunity*. 2023;56(1):2189133.

15. Просекова Е.В., Долгополов М.С., Сабыныч В.А. Полиморфизм генов, спонтанная и индуцированная продукция клетками периферической крови интерлейкина 4 и интерферона гамма при бронхиальной астме у детей. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2020;4(1):10–14.

16. Volpe E., Pattarini L., Martinez-Cingolani C., et al. Thymic stromal lymphopoietin links keratinocytes and dendritic cell-derived IL-23 in patients with psoriasis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014;134(2):373–381.

17. Berker M., Frank L.J., Geßner A.L., Grassl N., Holtermann A.V., Höppner S., Kraef C., Leclaire M.D., Maier P., Messerer D.A.C., Möhrmann L., Nieke J.P., Schoch D., Soll D., Woopen C.M.P. Allergies – A T cells perspective in the era beyond the TH1/TH2 paradigm. *Clin. Immunol.* 2017;174:73–83.

18. Ding F.M., Liao R.M., Chen Y.Q., Xie G.G., Zhang P.Y., Shao P., Zhang M. Upregulation of SOCS3 in lung CD4⁺ T cells in a mouse model of chronic PA lung infection and suppression of Th17-mediated neutrophil recruitment in exogenous SOCS3 transfer *in vitro*. *Mol. Med. Rep.* 2017;16(1):778–786.

19. Просекова Е.В., Турянская А.И., Долгополов М.С. Семейство интерлейкина-17 при атопии и аллергических заболеваниях. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2018;(2(72)):15–20.

20. Min H.J., Kim K.S. IL-17C expression and its correlation with pediatric adenoids: a preliminary study. *Int. J. Med. Sci.* 2020;17(17):2603–2610.

21. Cauli A., Piga M., Floris A., Mathieu A. Current perspective on the role of the interleukin-23/interleukin-17 axis in inflammation and disease (chronic arthritis and psoriasis). *Immunotargets Ther.* 2015;4:185–190.

22. Rahmawati S.F., Vos R., Bos I.S.T., Kerstjens H.A.M., Kistemaker L.E.M., Gosens R. Function-specific IL-17A and dexamethasone interactions in primary human airway epithelial cells. *Sci. Rep.* 2022;12(1):11110.

23. Willis C.R., Siegel L., Leith A., Mohn D., Escobar S., Wannberg S., Misura K., Rickel E., Rottman J.B., Comeau M.R., Sullivan J.K., Metz D.P., Tocker J., Budelsky A.L. IL-17RA signaling in airway inflammation and bronchial hyperreactivity in allergic asthma. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2015;53(6):810–821.

24. Menson K.E., Mank M.M., Reed L.F., Van Der Vliet K.E., Ather J.L., Chapman D.G., Smith B.J., Rincon M., Poynter M.E. Therapeutic efficacy of IL-17A neutralization with corticosteroid treatment in a model of antigen-driven mixed-granulocytic asthma. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2020;319(4):L693–L709.

25. Порошина А.С., Шершакова Н.Н., Шиловский И.П., Кадушкин А.Г., Таганович А.Д., Гудима Г.О., Хаитов М.Р. Роль ИЛ-25, ИЛ-33 и TSLP в развитии кортикостероидной резистентности. *Иммунология*. 2023;44(4):500–510.

26. Khantakova J.N., Mutovina A., Ayriyants K.A., Bondar N.P. Th17 cells, glucocorticoid resistance, and depression. *Cells*. 2023;12(23):2749.

27. Sawant K.V., Poluri K.M., Dutta A.K., Sepuru K.M., Troshkina A., Garofalo R.P., Rajarathnam K. Chemokine CXCL1 mediated neutrophil recruitment: Role of glycosaminoglycan interactions. *Sci. Rep.* 2016;6:33123.

28. Yang T., Li Y., Lyu Z., Huang K., Corrigan C. J., Ying S., Wang W., Wang, C. Characteristics of proinflammatory cytokines and chemokines in airways of asthmatics: relationships with disease severity and infiltration of inflammatory cells *Chin. Med. J.* 2017;130(17):2033–2040.

29. Симбирцев А.С. Цитокины в иммунопатогенезе аллергии. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2021;5(1):32–37.

30. Schiffer M., Peters K., Peters M. Comparison of airway remodeling in two different endotypes of allergic asthma. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2022;183(7):714–725.

31. Nadeem A., Ahmad S.F., Al-Harbi N.O., Ibrahim K.E., Siddiqui N., Al-Harbi M.M., Attia S.M., Bakheet S.A. Inhibition of Bruton's tyrosine kinase and IL-2 inducible T-cell kinase suppresses both neutrophilic and eosinophilic airway inflammation in a cockroach allergen extract-induced mixed granulocytic mouse model of asthma using preventative and therapeutic strategy. *Pharmacol. Res.* 2019;148:104441.

32. Sorbello V., Ciprandi G., Di Stefano A., Massaglia G.M., Favatà G., Conticello S., Malerba M., Folkerts G., Profita M., Rolla G., Ricciardolo F.L. Nasal IL-17F is related to bronchial IL-17F/neutrophilia and exacerbations in stable atopic severe asthma. *Allergy*. 2015;70(2):236–240.

33. Song J., Zhang H., Tong Y., Wang Y., Xiang Q., Dai H., Weng C., Wang L., Fan J., Shuai Y., Lai C., Fang X., Chen M., Bao J., Zhang W. Molecular mechanism of interleukin-17A regulating airway epithelial cell ferroptosis based on allergic asthma airway inflammation. *Redox Biol.* 2023;68:102970.

34. Quan S.H., Zhang Y.L., Han D.H., Iwakura Y., Rhee C.S. Contribution of interleukin 17A to the development and regulation of allergic inflammation in a murine allergic rhinitis model. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2012;108(5):342–350.

35. Xu B., Liu X., Gao S. IL2-inducible T-cell kinase inhibitor ibrutinib reduces symptoms and Th2 differentiation in mouse allergic-rhinitis model. *Drug. Dev. Res.* 2022;83(2):544–551.

36. Chenuet P., Fauconnier L., Madouri F., Marchiol T., Rouxel N., Ledru A., Mauny P., Lory R., Uttenhove C., Snick J., Iwakura Y., Padova F., Quesniaux V., Togbe D., Ryffel B. Neutralization of either IL-17A or IL-17F is sufficient to inhibit house dust mite induced allergic asthma in mice. *Clin. Sci. (Lond.)*. 2017;131(20):2533–2548.

37. Lee M.F., Song P.P., Hwang G.Y., Lin S.J., Chen Y.H. Sensitization to Per a 2 of the American cockroach correlates with more clinical severity among airway allergic patients in Taiwan. *Ann. Allerg. Asthma Immunol.* 2012;108(4):243–248.

38. Wang X., Zhang N., Bo M., Holtappels G., Zheng M., Lou H., Wang H., Zhang L., Bachert C. Diversity of Th cytokine profiles in patients with chronic rhinosinusitis: A multicenter study in Europe, Asia, and Oceania. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016;138(5):1344–1353.

Поступила в редакцию 21.05.2024

После доработки 12.09.2024

Принята в печать 18.12.2024

REVIEW

The role of immune response components of the first and seventeenth types in the development of allergic diseases of the respiratory system

T.V. Mironova^{1, *} , A.D. Tahanovich¹ , A.G. Kadushkin¹ , V.V. Makarevich¹ ,
I.P. Shilovskiy² , M.R. Khaitov² 

¹Department of Biochemistry, Belarusian State Medical University, Ministry of Health of the Republic of Belarus, Dzerzhinski Ave., 83, Minsk, 220083, Republic of Belarus;

²National Research Center – Institute of Immunology, Federal Medical-Biological Agency, Kashirskoe shosse, 24, Moscow, 115522, Russian Federation

*e-mail: tomanis@mail.ru

In the classical view of the mechanisms of development of allergic inflammation, the leading role is given to Th2 cells and their cytokines. Currently, this concept is being rethought, since in some cases, influencing the components of the second type of immune response does not eliminate allergic symptoms. At the same time, experimental evidence has been obtained of the involvement of Th1 and Th17 lymphocyte populations in the development of allergic diseases of the respiratory tract, such as bronchial asthma and allergic rhinitis. Components of the type 1 immune response, in particular IFN- γ , promote both anti-inflammatory and pro-inflammatory processes, regulating the severity of the immune response of the respiratory tract to the action of the allergen. The net effect is likely to be to inhibit its progression by suppressing the type 2 immune response. Components of the type 17 immune response activate a wide range of effector cells that support inflammation. Cytokines of the IL-17 family (IL-17A and IL-17F) stimulate the synthesis of proinflammatory cytokines and chemokines in airway epithelial cells, which recruit and activate neutrophils. It is assumed that similar mechanisms determine the involvement of Th17 in the development of allergic airway inflammation.

Keywords: *T-helper cells type 1, interferon- γ , tumor necrosis factor- α , T-helper cells type 17, interleukin 17 family cytokines, chemokines, allergic inflammation*

Funding: The research was funded by Russian Science Foundation, project number 23-45-10031.

Сведения об авторах

Миронова Татьяна Витальевна – асс. кафедры биологической химии УО «БГМУ» Минздрава Республики Беларусь. Тел.: 8044-733-65-88; e-mail: tomanis@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-9884-1639>

Таганович Анатолий Дмитриевич – докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой биологической химии УО «БГМУ» Минздрава Республики Беларусь. Тел.: 8044-780-75-62; e-mail: taganovich@bsmu.by; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0668-2888>

Кадушкин Алексей Геннадьевич – докт. мед. наук, доц. кафедры биологической химии УО «БГМУ» Минздрава Республики Беларусь. Тел.: 8029-798-15-50; e-mail: kadushkyn@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1620-8477>

Макаревич Василина Вадимовна – асс. кафедры биологической химии УО «БГМУ» Минздрава Республики Беларусь. Тел.: 8033-380-05-11; e-mail: vasilinamkrvch@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-7623-8839>

Шиловский Игорь Петрович – докт. биол. наук, зам. директора по науке и инновациям ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России. Тел.: 8-499-311-67-78; e-mail: ip.shilovsky@nrcii.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5343-4230>

Хайтов Муса Рахимович – член-корр. РАН, докт. мед. наук, проф., директор ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России; зав. кафедрой иммунологии МБФ РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. Тел.: 8-499-617-10-27; e-mail: mr.khaitov@nrcii.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4961-9640>