DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-1-32-37

Цитокины в иммунопатогенезе аллергии

А.С. Симбирцев

ФГУП «Гос.НИИ ОЧБ» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Аллергия характеризуется неадекватным гипериммунным ответом на один или несколько антигенов, имеющих свойства аллергенов. В иммунопатогенезе аллергии ключевым фактором является особый вариант изменения синтеза ряда цитокинов — главных молекулярных медиаторов запуска, развития и регуляции аллергического воспаления.

В последние годы общепринятой считается теория, согласно которой аллергические заболевания обусловлены нарушениями регуляции в иммунной системе, связанными с повышенной несбалансированной активацией аллерген-специфических клонов Т-лимфоцитов хелперов 2 типа. В целом аллергический вариант реагирования иммунной системы сейчас называют иммунным ответом 2 типа, который в норме обеспечивает развитие гуморального иммунитета и защиту от гельминтов и ряда других патогенов, а патология связана с развитием аллергии. Изучение иммунопатогенеза аллергических заболеваний привело к пониманию роли изменений синтеза ряда цитокинов как ключевых медиаторов развития аллергического воспаления. Цитокины, участвующие в запуске и регуляции аллергии, синтезируются эпителиальными клетками, различными типами лейкоцитов, врожденными лимфоидными клетками и активированными аллергенами Т-хелперными клонами лимфоцитов. Анализ связи изменений иммунологической реактивности с особенностями клинической симптоматики позволил установить патогенетическую гетерогенность и выявить фенотипы и эндотипы бронхиальной астмы. Это стало основой для более обоснованного, успешного, близкого к персонализированному подхода в биологической антицитокиновой терапии аллергических состояний.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: аллергия, цитокины, Т-хелперные клоны, фенотип, бронхиальная астма, антицитокиновая терапия.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Симбирцев А.С. Цитокины в иммунопатогенезе аллергии. РМЖ. Медицинское обозрение. 2021;5(1):32–37. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-1-32-37.

Cytokines and their role in immune pathogenesis of allergy

A.S. Simbirtsev

State Research Institute of Especially Purified Bioproducts, St. Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

Allergy is characterized by inadequate hyperimmune response to one or several antigens with the properties of allergens. A specific pattern of abnormal synthesis of some cytokines (principal molecular mediators of the initiation, development, and regulation of allergic inflammation) has an important pathogenic role in allergy.

In recent years, it is generally accepted that allergic disorders are accounted for by impaired immune regulation resulting from increased imbalanced activation of allergen-specific T helper 2 cell clones. Allergic type of immune response is currently referred to as type 2 immune response which normally provides humoral immunity, anthelmintic protection etc. However, pathological response results in allergy. Studies on immune pathogenesis of allergic disorders have improved our understanding of the role of altered synthesis of some cytokines (key mediators of allergic inflammation). Cytokines involved in the initiation and regulation of allergy are produced by epithelial cells, various subsets of leukocytes, innate lymphoid cells, and allergen-activated T helper cell clones. Analysis of the associations of the changes in immune reactivity and clinical manifestations has established pathogenic heterogeneity and identified asthma phenotypes and endotypes. These findings have provided a basis for more reasonable, successful, and personalized approach to biological anti-cytokine treatment for allergic disorders.

KEYWORDS: allergy, cytokines, T helper cell clones, phenotype, asthma, anti-cytokine therapy.

FOR CITATION: Simbirtsev A.S. Cytokines and their role in immune pathogenesis of allergy. Russian Medical Inquiry. 2021;5(1):32–37. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-1-32-37.

ВВЕДЕНИЕ

Аллергия характеризуется неадекватным гипериммунным ответом на один или несколько антигенов, имеющих свойства аллергенов, и клинически проявляется в виде бронхиальной астмы (БА), аллергического ринита, атопического дерматита, пищевой аллергии, анафилаксии и некоторых других состояний. В иммунопатогенезе аллергии ключевым фактором является особый вариант изменения синтеза ряда цитокинов — главных молекулярных медиаторов запуска, развития и регуляции аллергического воспаления. В первую очередь это относится к осо-

бенностям синтеза цитокинов эпителиальными клетками в начальной стадии аллергии при первой встрече с аллергенами, т.к. дальнейшие события определяются именно спектром данных медиаторов.

СИНТЕЗ ПРОАЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЦИТОКИНОВ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫМИ КЛЕТКАМИ

После взаимодействия с аллергенами эпителиальные клетки синтезируют цитокины, вызывающие воспаление, активацию дендритных клеток (ДК) и привлечение

в подслизистый слой эпителия многих типов лейкоцитов. В этих процессах наиболее важны следующие цитокины: тимический стромальный лимфопоэтин (thymic stromal lymphopoietin, TSLP), интерлейкины IL-25 и IL-33, которые определяют особый вариант активации антигенпредставляющих ДК, направляющих дифференцировку Т-лимфоцитов хелперов (Th), активированных аллергеном, по пути проаллергических Th2 и Th9. Кроме того, данные три цитокина вызывают активацию лимфоидных клеток врожденного иммунитета 2 типа (innate lymphoid cells type 2, ILC2), по спектру синтезируемых цитокинов напоминающих Th2 [1].

TSLP представляет собой цитокин с молекулярной массой около 17 кДа. У человека его основными клетками-продуцентами являются эпителиальные клетки кожи, легких, тимуса, желудочно-кишечного тракта, эндотелиоциты, нейтрофилы, макрофаги, ДК и тучные клетки, а рецепторы TSLP экспрессируются в клетках тимуса, печени, костного мозга, головного мозга и других тканей. TSLP человека активирует миелоидные CD11c⁺ ДК, но не влияет на функции других антигенпредставляющих клеток. Действие TSLP на миелоидные ДК заключается в активации экспрессии мембранных молекул OX40L, CD40, CD80, CD86 и синтеза хемокинов CCL17 и CCL22, общим рецептором для которых служит хемокиновый рецептор CCR4, а биологическая активность заключается в привлечении Th2. Активированные TSLP человека ДК праймируют CD4⁺ Т-лимфоциты к синтезу цитокинов IL-4, IL-5, IL-13, а также фактора некроза опухоли (tumor necrosis factor, TNF), но ингибируют продукцию IL-10 и интерферона IFN γ . TSLP может действовать прямо на активированные антигеном Т-лимфоциты, вызывая дифференцировку в направлении Th2 и экспрессию гена IL-4, при этом механизм действия TSLP связан с активацией системы транскрипционных факторов JAK2 и STAT5 [2]. TSLP также индуцирует синтез проаллергических цитокинов тучными клетками, базофилами, ILC2 и некоторыми другими клетками. В последнее время показано, что TSLP способен стимулировать сенсорные нейроны в тканях и вызывать кожный зуд, например, при atopическом дерматите [3]. TSLP также индуцирует образование Т-регуляторных клеток (Treg) как в тимусе, так и в тканях, в частности в подслизистых образованиях кишечника [4], но роль этого явления в регуляции аллергических реакций остается непонятной и, возможно, связана с ауторегуляцией избыточно-го развития аллергического воспаления.

Экспрессия TSLP повышена при многих аллергических заболеваниях, обусловленных активацией Th2, таких как atopический дерматит и БА, и коррелирует с тяжестью клинических проявлений аллергии [5]. С другой стороны, TSLP участвует в регуляции ряда гомеостатических функций, в т. ч. нормальной физиологической дифференцировки Т-лимфоцитов в тимусе. Этот парадокс объяснился после открытия 2 изоформ TSLP: 1) более короткой изоформы, экспрессируемой конститутивно под контролем отдельного промотора и регулирующей гомеостатические функции в тимусе и желудочно-кишечном тракте, и 2) длинной изоформы, экспрессируемой только при развитии воспаления в барьерных тканях [6].

IL-25 (он же IL-17E) является членом семейства IL-17, но по биологическим свойствам существенно отличается от главных представителей этого семейства — IL-17A и IL-17F, определяющих функции Th17. IL-25 синтезируется CD4⁺ Т-лимфоцитами хелперами 2 типа, альвеолярными макрофагами, эозинофилами, базофилами, тучными клетками, многими эпителиальными клетками и взаимодей-

ствует с гетеродимерным рецепторным комплексом из двух субъединиц IL-17RA и IL-17RB, которые экспрессируются на Т-лимфоцитах, ДК, макрофагах, эозинофилах и ILC2. IL-25 постоянно синтезируется эпителиальными клетками кожи и легких, но при аллергии его продукция существенно выше, например при БА и у больных полипозным риносинуситом [7]. Встреча с аллергенами и инфицирование гельминтами усиливают продукцию IL-25 в слизистых оболочках различных органов. При аллергии IL-25 стимулирует функциональную активность Th2, натуральных киллеров Т-клеток, ДК, эозинофилов, ILC2, фибробластов, эндотелиальных клеток и участвует в индукции Th2-ответа [8].

IL-33 — член семейства IL-1, регулирует аллергическое воспаление путем активации функций нескольких ключевых типов эффекторных клеток, включая эозинофилы, базофилы, тучные клетки, ILC2 и Th2, экспрессирующих его специфический мембранный рецептор ST2 (IL1RL1), после чего происходит активация внутриклеточных сигнальных путей с участием MyD88 и ассоциированных с рецептором IL-1 киназ (IRAK) [9]. Под действием IL-33 ILC2 и Th2 синтезируют IL-4, IL-5 и IL-13, кроме того, IL-33 вызывает мобилизацию предшественников ILC2 из костного мозга [10]. Несмотря на структурное сходство самого IL-33 и его рецепторов с соответствующими белками семейства IL-1, этот цитокин не обладает провоспалительной активностью, свойственной другим агонистам семейства, но избирательно стимулирует гуморальный иммунитет, усиливая функции базофилов и эозинофилов, синтез цитокинов Th2 и увеличивая содержание иммуноглобулинов в плазме крови. IL-33 синтезируется эпителиальными и эндотелиальными клетками, а также многими другими клетками [11]. Полноразмерный IL-33 биологически активен, но его расщепление протеазами нейтрофилов и тучных клеток может приводить к возрастанию активности [12]. Ряд аллергенов являются протеазами и также могут участвовать в увеличении активности IL-33 [13]. Видимо, IL-33, так же как и IL-5, принципиально важен для функционирования эозинофилов, т. к. у лиц с мутацией в гене IL-33 оказалось снижено число эозинофилов периферической крови и у них не развивалась БА [14]. Роль IL-33 в защитных реакциях заключается в активации иммунного ответа против гельминтов, а роль в патологии — в усилении проявлений аллергии. Широкие геномные исследования, проведенные на людях, показали, что гены IL-33 и IL1RL1 ассоциированы с заболеваемостью БА и эозинофильным эзофагитом, а уровень IL-33 повышен у больных БА, atopическим дерматитом и при анафилактическом шоке [15, 16].

Таким образом, роль TSLP, IL-25 и IL-33 может заключаться в индукции воспалительной реакции, опосредуемой Th2 и ILC2, приводящей к активации эозинофилов, базофилов, тучных клеток, синтезу гистамина и других низкомолекулярных медиаторов тканевого воспаления, которое при нормальном развитии, безусловно, выполняет защитные функции. Эти цитокины служат не просто эпителиальными алармами, участвующими в ответе эпителия на воздействие различных веществ и регенерацию при повреждении, но стимулируют развитие именно аллергического воспаления в барьерных тканях. Будучи похожими по способности усиливать аллергическое тканевое воспаление, TSLP, IL-25 и IL-33 после контакта с аллергенами имеют разную кинетику экспрессии и, видимо, несколько разные функции на различных стадиях его формирования в зависимости от дозы, времени экспозиции и типа аллергена [17].

Цитокины Т-хелперных клонов В РЕГУЛЯЦИИ ИММУННОГО ОТВЕТА 2 ТИПА

В последние годы общепринятой считается теория, согласно которой аллергические заболевания обусловлены нарушениями регуляции в иммунной системе, связанными с повышенной несбалансированной активацией аллерген-специфических клонов Th2. В целом аллергический вариант реагирования иммунной системы сейчас называют иммунным ответом 2 типа, который в норме обеспечивает развитие гуморального иммунитета и защиту от гельминтов и ряда других патогенов, а патология связана с развитием аллергии. Иммунологические механизмы формирования иммунного ответа 2 типа связаны с активацией Th2 и ILC2, синтезом В-лимфоцитами IgE, накоплением и активацией эозинофилов, базофилов и тучных клеток. Все эти процессы связаны с повышением синтеза клетками проаллергических цитокинов, или так называемых цитокинов 2 типа иммунного ответа: IL-4, IL-5, IL-9, IL-13. В норме стимуляция развития Th2 ведет к активации гуморального звена иммунитета, без которого невозможно представить нормальное протекание защитных реакций против целого ряда патогенов, однако при аллергии такая активация приобретает черты патологического воспаления.

Среди перечисленных цитокинов, характеризующих иммунный ответ 2 типа, важнейшим является IL-4, служащий главным индуктором дифференцировки наивных Th0 в направлении Th2. IL-13 обладает биологической активностью, во многом сходной с активностью IL-4 в отношении стимуляции функций В-лимфоцитов и моноцитов/макрофагов, однако у человека IL-13 абсолютно не влияет на Т-лимфоциты, т. к. Т-клетки не экспрессируют его рецепторы. Основными продуцентами IL-4 являются активированные Th2, ILC2, базофилы и тучные клетки, в меньшей степени — цитотоксические Т-лимфоциты, гамма- и дельта-Т-лимфоциты, эозинофилы и некоторые другие клетки. Сигналом для экспрессии гена IL-4 в Т-лимфоцитах служит их активация через Т-клеточный антигенный рецептор при наличии поляризующих сигналов дифференцировки в Th2, которые обеспечивают TSLP, IL-33 и сам IL-4. Одним из главных биологических свойств IL-4 является его способность активировать пролиферацию и функциональную активность В-лимфоцитов после их активации специфическим антигеном (аллергеном). IL-4 стимулирует продукцию активированными В-лимфоцитами человека определенных типов антител: IgE и IgG4. Механизм действия IL-4 связан с переключением синтеза тяжелых цепей молекул иммуноглобулинов от IgM в направлении IgE либо IgG4.

IL-4 вместе с IL-10 часто называют противовоспалительными цитокинами. Это заблуждение основано на их способности подавлять активацию Th1, синтез TNF и IFN γ и тем самым снижать их иммуностимулирующее действие. Биологическая активность IL-4 в ряде случаев может рассматриваться в свете взаиморегулирующих отношений Т-хелперных клонов, т. к., кроме стимулятора гуморального звена иммунитета и аллергии, IL-4 играет роль одного из основных негативных регуляторов развития реакций клеточного иммунитета, осуществляя это действие путем подавления иммунологических реакций, вызываемых цитокинами Th1, в частности блокируя активацию Т-лимфоцитов и натуральных киллеров под действием IL-2. Но это проявляется только в аспекте изменения баланса активации Т-хелперных клонов. Сам по себе IL-4 является типичным плейотропным провоспалительным и проаллергическим цитокином

с широким спектром биологической активности, охватывающей многие типы клеток, участвующих в реакциях врожденного и приобретенного иммунитета. Действительно, IL-4 стимулирует функции Т- и В-лимфоцитов, усиливает дифференцировку моноцитов в макрофаги, активирует дифференцировку костномозговых предшественников эозинофилов, базофилов, тучных клеток, стимулирует их пролиферацию и экспрессию CD23, усиливает продукцию кислородных радикалов нейтрофилами и пролиферацию фибробластов.

IL-5 синтезируется активированными антигеном CD4⁺ Т-лимфоцитами (Th2) обычно параллельно с IL-4, но экспрессия этих генов регулируется независимо. IL-5 является главным ростовым и дифференцировочным фактором эозинофилов. При развитии БА он обеспечивает мобилизацию эозинофилов из костного мозга и синергично с эотаксином привлекает эти клетки в ткань легких. Однако само по себе увеличение числа эозинофилов не приводит к патологии, пока не появятся другие факторы, вызывающие их дегрануляцию [18].

В развитии астматического статуса участвует также IL-9, вызывающий увеличение числа тучных клеток в легочной ткани и активацию гиперсекреции слизи эпителием дыхательных путей. IL-9 является ростовым фактором, синтезируемым Т-хелперами после встречи с антигеном и усиливающим размножение тучных клеток и всех типов Т-лимфоцитов. IL-9 долгое время считался продуктом Th2, но затем были получены клоны CD4⁺ Th, являющиеся основными продуцентами этого цитокина и названные Th9. Th9 дифференцируются из Th0 под влиянием трансформирующего ростового фактора β (transforming growth factor β , TGF- β) и IL-4, а также под действием TGF- β из клонов Th2 с утратой последними экспрессии транскрипционного фактора GATA-3 и функции синтеза цитокинов IL-4, IL-5, IL-13. У больных аллергической БА уровень IL-9 повышен в лаважах и увеличено соотношение Th9/Th1 [19].

Согласно основной современной гипотезе иммунопатогенеза аллергии, основанной на изменении соотношения активации Th, при БА наблюдается доминирование Th2 и Th9 на фоне неадекватного ответа Th1. Однако в последние годы изучение функций других типов клонов Th — Th17, Th22 и Treg — привело к более сложной картине развития аллергического воспаления [20], например, продукт Th1 IFN- γ может играть двойную роль в иммунопатогенезе БА, как стимулируя, так и подавляя аллергическое воспаление в зависимости от фазы и тяжести процесса.

Th17 также принимают участие в развитии аллергического воспаления, синтезируя цитокины семейства IL-17, стимулирующие воспалительную реакцию путем активации функции различных типов лейкоцитов, в основном нейтрофилов, и привлекая в ткань легкого многие типы клеток за счет индукции синтеза хемокинов. С активацией Th17 связано развитие T2 низкого фенотипа БА, для которого характерно увеличение числа не эозинофилов, а в большей степени нейтрофилов. Участие Th17 в патогенезе аллергии подтверждено исследованиями больных БА. Уровни IL-17A и других цитокинов этого семейства были повышены в слизи бронхов и плазме периферической крови больных и коррелировали с тяжестью клинических проявлений БА [21].

Безусловно, в организме существуют несколько уровней контроля за избыточной активацией воспаления и при ответе на патогены, и при развитии аллергических реакций для предотвращения повреждения собственных тка-

ней. В системе цитокиновой регуляции за это отвечают иммунорегуляторные и иммуносупрессорные цитокины, включая TGF- β , IL-10, IL-27, IL-35 и IL-37 [22]. Они синтезируются в основном клонами Трег лимфоцитов и отчасти клонами Th2, а также некоторыми другими клетками. Роль иммунорегуляторных цитокинов заключается в соблюдении баланса при развитии аллергических реакций и ограничении их патологических проявлений, ведущих к повреждению тканей и тяжелым клиническим проявлениям. Возможно, именно нарушение такого баланса служит причиной формирования аллергии.

Таким образом, разные клоны Th могут вносить свой вклад в развитие аллергии, однако главными медиаторами формирования и дальнейшего прогрессирования аллергического воспаления в тканях все же служат Th2. Выбор направления дифференцировки в сторону Th2 обусловлен двумя основными факторами: 1) природой антигена, относящегося к группе аллергенов (молекул, разнородных по строению, но общих в плане индукции аллергии), 2) генетическими особенностями индивидуума.

Врожденные лимфоидные клетки 2 типа (ILC2) в регуляции аллергических реакций

ILC2, представляющие систему врожденного иммунитета, — одни из основных участников развития аллергических реакций в различных органах. Сейчас этим клеткам уделяется большое внимание как аналогам или своеобразным двойникам Th2, также синтезирующим цитокины IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 и амфирегулин в ответ на действие TSLP, IL-25 и IL-33 [23–25]. Собственно, поэтому и принято название «иммунный ответ 2 типа», а не Th2-ответ, как это обозначалось ранее. Среди ILC2 в настоящее время выделяют дополнительные субпопуляции на основе их способности отвечать на действие IL-25 и IL-33. Субпопуляция, отвечающая на действие IL-33, представляет собой покоящиеся клетки, называемые натуральными ILC2 (nILC2), тогда как клетки, отвечающие на действие IL-25, названы воспалительными ILC2 (inflammatory ILC2, iILC2) [26]. Кроме того, выделяют субпопуляцию ILC2, продуцирующую IL-10 [27]. Возможно, они в норме выполняют функции ограничения избыточного синтеза провоспалительных цитокинов при развитии ответа на инвазию паразитов.

ILC2 принимают участие в иммунопатогенезе аллергического ринита и в большом количестве обнаружены в ткани назальных полипов. Их число нарастает в периферической крови больных, и эти клетки появляются в слизистой носа при развитии аллергического ринита. В то же время успешное проведение аллерген-специфической иммунотерапии ведет к снижению количества ILC2 у больных [28, 29]. Применение антицитокиновой терапии с использованием моноклональных антител против IL-5 дает хороший лечебный эффект при полипозном риносинусите [30]. ILC2 служат важным компонентом развития БА. У больных БА отмечено возрастание числа ILC2 в периферической крови, активация ILC2 в ткани легких и активный синтез цитокинов, характерных для 2 типа иммунного ответа [31]. В частности, ILC2 секретируют IL-13, стимулирующий миграцию активированных ДК в дренирующие лимфатические узлы, где они запускают дифференцировку Th2 [32]. У больных БА встреча с аллергеном вызывает резкое увеличение числа и активацию ILC2, секретирующих IL-5 и IL-13 [33]. Уровни ILC2 и IL-33

в бронхоальвеолярных лаважах больных коррелировали с тяжестью БА [34].

ФЕНОТИПИРОВАНИЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ — ПУТЬ К ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ

БА — хроническое иммуновоспалительное заболевание респираторного тракта, проявляющееся гиперчувствительностью дыхательных путей, гиперсекрецией слизи, прогрессирующей бронхообструкцией и развивающееся в результате возникновения аллергического воспаления с участием эозинофилов, базофилов, тучных клеток, нейтрофильных гранулоцитов и различных субпопуляций Т- и В-лимфоцитов [35]. Ранее БА считалась аллергическим заболеванием с развитием воспаления по типу активации Th2 с синтезом цитокинов: IL-4, IL-5, IL-9 и IL-13 (аллергическое воспаление 2 типа), которое в норме призвано осуществлять защитные реакции на слизистых в барьерных тканях. В настоящее время в мире признано разделение БА на фенотипы и эндотипы, о существовании которых упоминалось в отечественной литературе А.Д. Адо и Г.Б. Федосеевым еще в 1970-х гг.

Согласно GINA-2019 в настоящее время БА рассматривается как гетерогенное заболевание, а наиболее распространенными фенотипами БА являются аллергическая, неаллергическая, астма с поздним дебютом, астма с фиксированной бронхальной обструкцией, астма, ассоциированная с ожирением. В основном БА может быть разделена на два больших фенотипа: 1) обусловленная воспалением 2 типа (фенотип тип 2 высокий или Т2-астма), встречающаяся у 50–70% больных, и 2) не связанная с воспалением 2 типа (фенотип тип 2 низкий или не-Т2-астма).

С иммунологических позиций такое разделение проведено по выраженности активации главным образом Th2, ILC2 и уровней синтеза ими соответствующих цитокинов. Первый фенотип (Т2 высокий) с высокой степенью активации Т2 наиболее часто встречается у больных с аллергической БА, характеризуется эозинофильным воспалением, эозинофилией и повышенным содержанием IL-4, IL-5 и IL-13 в лаваже и плазме крови больных, а также высоким содержанием тучных клеток и увеличенной экспрессией периостина в легочной ткани. Наиболее четкими биомаркерами данного фенотипа служат: повышение содержания IgE в плазме, количества эозинофилов в бронхоальвеолярном лаваже и периферической крови и увеличение уровня оксида азота (FeNO) в выдыхаемом воздухе [36]. Для второго фенотипа (Т2 низкий) синтез IL-4, IL-5, IL-13 не столь ярко выражен, и ему свойственны варианты либо нейтрофильного, либо полигранулоцитарного (смешанного) воспаления, возможно, связанного с активацией Th1 и Th17. Кроме того, БА дополнительно разделяют на подтипы по возрасту начала заболевания, индексу массы тела, курению, уровню IgE в плазме крови, зависимости от физической нагрузки и др. [36, 37].

В связи с тем, что цитокины выступают в роли важнейших медиаторов развития аллергического воспаления, предпринимаются попытки терапевтического воздействия на баланс эндогенных цитокинов при аллергии в варианте проведения антицитокиновой биологической терапии. В настоящее время для антицитокиновой биологической терапии больных с БА одобрены несколько препаратов моноклональных антител (МАТ): дупилумаб (МАТ против общей альфа-субъединицы рецепторов IL-4/IL-13),

меполизумаб и реслизумаб (оба являются МАТ против IL-5), бенрализумаб (МАТ против альфа-субъединицы рецептора IL-5). Биологическая терапия препаратами МАТ улучшает контроль БА, снижает тяжесть клинических проявлений и зависимость от применения глюкокортикоидов [36, 38]. Ведутся исследования по использованию у больных БА антицитокиновой терапии: против цитокинов, стимулирующих функции нейтрофильных гранулоцитов, — IL-8, IL-17, IL-23; против провоспалительных цитокинов TNF, IL-6 и IL-1; против цитокинов, регулирующих ранние этапы формирования аллергического воспаления, — TSLP, IL-25, IL-33, а также некоторых других [38].

Терапия МАТ против цитокинов Th2 на первых этапах клинических исследований не дала ожидаемых результатов. Новая волна интереса к антицитокиновой терапии БА с помощью МАТ против цитокинов Th2 и Th9 появилась в связи с признанием гетерогенности этого заболевания и широким использованием принципа деления больных БА на фенотипы в клинической практике. Большинство подходов к антицитокиновой терапии БА направлены на лечение больных с Th2 высоким фенотипом, потому что в этом случае есть более четкие критерии ответа на лечение в виде хорошо определяемых биомаркеров (уровни эозинофилов и цитокинов IL-4, IL-5, IL-13). Полигранулоцитарное воспаление у пациентов с Th2 низким фенотипом оценить сложнее, эти больные БА лучше отвечают на терапию бронходилататорами, хуже — на стероиды, но малочувствительны к существующей антицитокиновой терапии, направленной против цитокинов Th2 [37].

Разделение БА на фенотипы и эндотипы позволило достичь существенных результатов при терапии различными МАТ против цитокинов Th2. Применение МАТ против IL-4 не было эффективным в общей группе больных БА, однако оказалось клинически эффективным в группе больных эозинофильной БА с высоким содержанием эозинофилов и в группе больных с отменой ингаляционных стероидов. Это сопровождалось снижением уровня IgE, выхода эозинофилов в легкие, воспаления и ремоделирования легочной ткани. МАТ против IL-13 тоже проявляли низкую эффективность в общей группе больных БА и были эффективны только в подобранной группе больных с высоким уровнем IL-13 в лаваже. МАТ против IL-5 (реслизумаб) и против рецептора IL-5 (бенрализумаб) приводили к снижению эозинофилии без клинической эффективности в общей группе больных БА, но оказались эффективны в группе больных с частыми обострениями и повышенным содержанием эозинофилов в дыхательных путях. МАТ против IL-9 показывали среднюю эффективность в общей группе, но были более эффективны в группе больных с бронхоконстрикцией при физической нагрузке [39].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ результатов лечения с учетом разделения на фенотипы БА продемонстрировал существенно большую эффективность антицитокиновой биологической терапии и позволил сделать следующие выводы. В целом блокирование эндогенных цитокинов Th2 и Th9 оказывает терапевтический эффект при лечении больных БА. При проведении антицитокиновой терапии нужно дифференцировать фенотипы и эндотипы БА — это дает очевидные перспективы перехода к полностью персонализированной терапии больных БА.

Литература/References

1. Camelo A., Rosignoli G., Ohne Y. et al. IL-33, IL-25, and TSLP induce a distinct phenotypic and activation profile in human type 2 innate lymphoid cells. *Blood Adv.* 2017;1(10):577–589. DOI: 10.1182/bloodadvances.2016002352.
2. Rochman Y., Dienger-Stambaugh K., Richgels P. et al. TSLP signaling in CD4⁺ T cells programs a pathogenic T helper 2 cell state. *Sci. Signal.* 2018;11(521):eaam8858. DOI: 10.1126/scisignal.aam8858.
3. Oetjen L., Mack M., Feng J. et al. Sensory neurons co-opt classical immune signaling pathways to mediate chronic itch. *Cell.* 2017;171(1):217–228. DOI: 10.1016/j.cell.2017.08.006.
4. Kashiwagi M., Hosoi J., Lai J. et al. Direct control of regulatory T cells by keratinocytes. *Nat Immunol.* 2017;18(3):334–343. DOI: 10.1038/ni.3661.
5. Wada T., Toma T., Hamaguchi Y., Yachie A. Increased expression of epidermal thymic stromal lymphopoietin in inflammatory peeling skin syndrome. *J Dermatol.* 2014;41:448–449. DOI: 10.1111/1346-8138.12449.
6. Tsilingiri K., Fornasa G., Rescigno M. Thymic Stromal Lymphopoietin: To Cut a Long Story Short. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2017;3:174–182. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2017.01.005.
7. Kohanski M., Workman A., Patel N. et al. Solitary chemosensory cells are a primary epithelial source of IL-25 in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;142(2):460–469. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.03.019.
8. Xu M., Dong C. IL-25 in allergic inflammation. *Immunol. Rev.* 2017;278(1):185–191. DOI: 10.1111/imr.12558.
9. Pinto S., Subbannayya Y., Rex D. et al. A network map of IL-33 signaling pathway. *J Cell Commun Signal.* 2018;12(3):615–624. DOI: 10.1007/s12079-018-0464-4.
10. Stier M., Zhang J., Goleniewska K. et al. IL-33 promotes the egress of group 2 innate lymphoid cells from the bone marrow. *J Exp Med.* 2018;215(1):263–281. DOI: 10.1084/jem.20170449.
11. Cayrol C., Girard J. Interleukin-33 (IL-33): a nuclear cytokine from the IL-1 family. *Immunol Rev.* 2018;281(1):154–168. DOI: 10.1111/imr.12619.
12. Clancy D., Sullivan G., Moran H. et al. 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.
13. Cayrol C., Duval A., Schmitt P. et al. Environmental allergens induce allergic inflammation through proteolytic maturation of IL-33. *Nat Immunol.* 2018;19(4):375–385. DOI: 10.1038/s41590-018-0067-5.
14. Smith D., Helgason H., Sulem P. et al. A rare IL33 loss-of-function mutation reduces blood eosinophil counts and protects from asthma. *PLoS Genet.* 2017;13:e1006659. DOI: 10.1371/journal.pgen.1006659.
15. Grotenboer N., Ketelaar M., Koppelman G., Nawijn M. Decoding asthma: translating genetic variation in IL33 and IL1RL1 into disease pathophysiology. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131:856–865. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.11.028.
16. Martin L., He H., Collins M. et al. Eosinophilic esophagitis (EoE) genetic susceptibility is mediated by synergistic interactions between EoE-specific and general atopic disease loci. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(5):1690–1698. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.09.046.
17. Roan F., Obata-Ninomiya K., Ziegler S. Epithelial cell-derived cytokines: more than just signaling the alarm. *J Clin Invest.* 2019;129(4):1441–1451. DOI: 10.1172/JCI124606.
18. Dent L., Strath M., Mellor A., Sanderson C. Eosinophilia in transgenic mice expressing interleukin-5. *J Exp Med.* 1990;172:1425–1431. DOI: 10.1084/jem.172.5.1425.
19. Sehra S., Yao W., Nguyen E. et al. TH9 cells are required for tissue mast cell accumulation during allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136:433–440. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.01.021.
20. Berker M., Frank L., Geßner A. et al. Allergies — a T cells perspective in the era beyond the TH1/TH2 paradigm. *Clin Immunol.* 2017;174:73–83. DOI: 10.1016/j.clim.2016.11.001.

21. Sorbello V., Ciprandi G., Di Stefano A. et al. Nasal IL-17F is related to bronchial IL-17F/neutrophilia and exacerbations in stable atopic severe asthma. *Allergy*. 2015;70:236–240. DOI: 10.1111/all.12547.
22. Branchett W., Lloyd C. Regulatory cytokine function in the respiratory tract. *Mucosal Immunol*. 2019;12(3):589–600. DOI: 10.1038/s41385-019-0158-0.
23. Panda S., Colonna M. Innate Lymphoid Cells in Mucosal Immunity. *Front Immunol*. 2019;10:861. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00861.
24. Vivier E., Artis D., Colonna M. et al. Innate lymphoid cells: 10 years on. *Cell*. 2018;174:1054–1066. DOI: 10.1016/j.cell.2018.07.017.
25. Lim A., Verrier T., Vosschenrich C., Di Santo J. Developmental options and functional plasticity of innate lymphoid cells. *Curr Opin Immunol*. 2017;44:61–68. DOI: 10.1016/j.coi.2017.03.010.
26. Huang Y., Paul W. Inflammatory group 2 innate lymphoid cells. *Int Immunol*. 2016;28:23–28. DOI: 10.1093/intimm/dxv044.
27. Seehus C., Kadavallore A., Torre B. et al. Alternative activation generates IL-10 producing type 2 innate lymphoid cells. *Nat Commun*. 2017;8:1900. DOI: 10.1038/s41467-017-02023-z.
28. Dhariwal J., Cameron A., Trujillo-Torralbo M. et al. Mucosal type 2 innate lymphoid cells are a key component of the allergic response to aeroallergens. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195:1586–1596. DOI: 10.1164/rccm.201609-1846OC.
29. Mitthamsiri W., Pradubongsa P., Sangasapaviliya A., Boonpiyathad T. Decreased CCR2 expression and response to allergen re-stimulation on innate lymphoid cells in patients with allergen-specific immunotherapy. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2018;10:662–674. DOI: 10.4168/aair.2018.10.6.662.
30. Rivero A., Liang J. Anti-IgE and anti-IL5 biologic therapy in the treatment of nasal polyposis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2017;126:739–747. DOI: 10.1177/0003489417731782.
31. Cheng H., Jin C., Wu J. et al. Guards at the gate: physiological and pathological roles of tissue-resident innate lymphoid cells in the lung. *Protein Cell*. 2017;8:878–895. DOI: 10.1007/s13238-017-0379-5.
32. Halim T., Steer C., Matha L. et al. Group 2 innate lymphoid cells are critical for the initiation of adaptive T helper 2 cell-mediated allergic lung inflammation. *Immunity*. 2014;40:425–435. DOI: 10.1016/j.immuni.2014.01.011.
33. Chen R., Smith S., Salter B. et al. Allergen-induced Increases in Sputum Levels of Group 2 Innate Lymphoid Cells in Subjects with Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196:700–712. DOI: 10.1164/rccm.201612-2427OC.
34. Nagakumar P., Denney L., Fleming L. et al. Type 2 innate lymphoid cells in induced sputum from children with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137:624–626 DOI: 10.1016/j.jaci.2015.06.038.
35. Lambrecht B., Hammad H. The immunology of asthma. *Nat. Immunol*. 2015;16:46–52. DOI: 10.1038/ni.3049.
36. Busse W. Biological treatments for severe asthma: A major advance in asthma care. *Allergol Int*. 2019;68(2):158–166. DOI: 10.1016/j.alit.2019.01.004.
37. Stokes J., Casale T. Characterization of asthma endotypes: implications for therapy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016;117:121–125. DOI: 10.1016/j.anai.2016.05.016.
38. Mavissakalian M., Brady S. The Current State of Biologic Therapies for Treatment of Refractory Asthma. *Clin. Rev. Allergy Immunol*. 2020; Jan 24. [Online ahead of print]. DOI: 10.1007/s12016-020-08776-8.
39. Corren J. New Targeted Therapies for Uncontrolled Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(5):1394–1403. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.03.022.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Симбирцев Андрей Семенович — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, главный научный сотрудник, ФГУП «Гос. НИИ ОЧБ» ФМБА России, лаборатория биохимии белка; 197110, г. Санкт-Петербург, ул. Пудожская, д. 7; ORCID iD 0000-0001-6779-7761.

Контактная информация: Симбирцев Андрей Семенович, e-mail: a.s.simbirtsev@hpb.spb.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 03.06.2020, поступила после рецензирования 01.07.2020, принята в печать 20.07.2020.

ABOUT THE AUTHOR:

Andrey S. Simbirtsev — *Doct. of Sci. (Med.), Professor, Corresponding member of RAS, chief researcher, State Research Institute of Especially Purified Bioproducts; 7, Pudozhskaya str., St. Petersburg, 197110, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-6779-7761.*

Contact information: Andrey S. Simbirtsev, e-mail: a.s.simbirtsev@hpb.spb.ru. **Financial Disclosure:** author has no any financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 03.06.2020, revised 01.07.2020, accepted 20.07.2020.