© Коллектив авторов, 2021

Гусниев С.А.¹, Польшер С.А.², Михалева Л.М.¹, Ильина Н.И.², Есакова А.П.³, Курбачева О.М.², Шиловский И.П.², Хаитов М.Р.²

Влияние экспрессии гена интерлейкина-33 на клинико-морфологические характеристики слизистой оболочки носа при аллергическом рините

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт морфологии человека» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 117418, г. Москва, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства, 115522, г. Москва, Российская Федерация

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127473, г. Москва, Российская Федерация

Резюме

Высокая распространенность аллергического ринита, его связь с повышенным риском развития других аллергических заболеваний, а также ограниченная эффективность известных методов лечения обуславливают чрезвычайную актуальность исследования патогенетических механизмов аллергического воспаления слизистой оболочки носа на молекулярном уровне. Открытие провоспалительного цитокина ИЛ-33 дало начало целому ряду научных работ, посвященных изучению его роли в развитии аллергического воспаления. К настоящему моменту исследования ИЛ-33 в отношении бронхиальной астмы достигли значительного прогресса, в том числе активно изучается возможность применения моноклональных антител против ИЛ-33 для лечения и контроля этого заболевания. Аналогичного прогресса в ближайшее время можно ожидать и в исследованиях роли ИЛ-33 в патогенезе аллергического ринита. Особый интерес для современной аллергологии представляет изучение связи между продукцией ИЛ-33 и патоморфологическими изменениями слизистой оболочки носа. Несмотря на ограниченное число публикаций, посвященных этому вопросу, анализ литературы позволяет утверждать, что ИЛ-33 в значительной степени влияет на изменения слизистой оболочки носа и опосредует клинические проявления аллергического ринита.

Ключевые слова: аллергический ринит; интерлейкин-33; экспрессия генов; цитокины; иммуногенетика; Th-клетки; обзор

Статья поступила 12.11.2020. Принята в печать 16.01.2021.

Для цитирования: Гусниев С.А., Польшер С.А., Михалева Л.М., Ильина Н.И., Есакова А.П., Курбачева О.М., Шиловский И.П., Хаитов М.Р. Влияние экспрессии гена интерлейкина-33 на клинико-морфологические характеристики слизистой оболочки носа при аллергическом рините. Иммунология. 2021; 42 (1): 68–79. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-1-68-79>

Финансирование. Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда № 19-15-00272.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Gusniev S.A.¹, Polner S.A.², Mikhaleva L.M.¹, Ilina N.I.², Esakova A.P.³, Kurbacheva O.M.², Shilovskiy I.P.², Khaitov M.R.²

Influence of interleukin-33 gene expression on clinical and morphological characteristics of the nasal mucosa in allergic rhinitis

¹ Research Institute of Human Morphology, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, 117418, Moscow, Russian Federation

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

³ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation, 127473, Moscow, Russian Federation

Для корреспонденции
Гусниев Садик Абдурагимович –
младший научный сотрудник
лаборатории клинической морфологии
ФГБНУ «НИИ морфологии человека»
Министерства науки
и высшего образования
Российской Федерации,
Москва, Российская Федерация
E-mail: sadyk.gusniev@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-5664-2964>

Abstract

The high incidence of allergic rhinitis and the association of allergic rhinitis with an increased risk of other allergic diseases, as well as the limited effectiveness of treatment methods make it extremely relevant to study the molecular mechanisms of allergic inflammation of the nasal mucosa. After the discovery of the IL-33 molecule a number of scientific papers about the role of IL-33 in the allergic inflammatory response and etiopathogenesis of various diseases were published. To date, research of IL-33 role in bronchial asthma pathogenesis has made significant progress, including the development of monoclonal antibodies against IL-33 for the treatment and control of the disease. Similar progress can be expected in the near future in studies of IL-33 in the pathogenesis of allergic rhinitis. The particular interest of modern allergology research lies in the field of the relationship between the production of IL-33 and pathomorphological changes in the nasal mucosa. Despite the limited number of publications devoted to this issue, literature analysis suggests that interleukin-33 significantly affects changes in the nasal mucosa and mediates clinical manifestations of allergic rhinitis.

Keywords: allergic rhinitis; interleukin-33; gene expression; cytokines; immunogenetics; Th cells; review

Received 12.11.2020. Accepted 16.01.2021.

For citation: Gusniev S.A., Polner S.A., Mikhaleva L.M., Ilina 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*. 2021; 42 (1): 68–79. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-1-68-79> (in Russian)

Funding. The work was supported by the Russian Science Foundation grant No. 19-15-00272.

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

For correspondence

Sadyk A. Gusniev – Junior Researcher,
Lab. of Clinical Morphology
of the RIHM, MSHE of Russia,
Moscow, Russian Federation
E-mail: sadyk.gusniev@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-5664-2964>

Введение

Аллергический ринит (АР) – заболевание, характеризующееся воспалением слизистой оболочки полости носа, развивающимся под воздействием аллергенов, и наличием ежедневно проявляющихся в течение часа и более хотя бы двух из следующих симптомов: заложенность носа, выделения из носа (ринорея), чихание, зуд в полости носа [1]. Наблюдается неуклонный рост распространенности АР в мировой популяции. На сегодняшний день, по приблизительным оценкам, около 40 % населения страдает АР. Высокая заболеваемость данной патологией регистрируется преимущественно в экономически развитых регионах и достигает 22–30 % населения Западной Европы и 12–30 % населения США [2]. Согласно данным эпидемиологических исследований, в Российской Федерации АР страдает не менее 25 % населения [1].

Этиология и патогенез аллергического ринита

Роль триггера аллергического воспаления выполняют аллергены, их периодическое появление и распространение в воздухе обуславливает манифестацию клинических симптомов АР. По данным международного исследования International Study of the Allergic Rhinitis Survey (ISARS), которое проводилось в странах Европы, Азии, Америки и Африки, симптомы АР были наиболее интенсивными весной (51,92 %) и осенью (28,85 %). Самыми распространенными аэроаллергенами оказались пыльца и клещи домашней пыли (67,31 %), аллергены клеток кожи домашних животных (23,08 %) и грибковые аллергены (21,15 %) [3]. У сенситизированных к пыльцевым аллергенам пациентов клинические проявления заболевания возникают при

превышении пороговой концентрации пыльцы в воздухе. Периодичность колебаний концентрации пыльцы связывают с репродуктивными циклами растений, влиянием метеорологических и иных факторов.

В основе патогенеза АР лежит аллергическая реакция, возникающая вследствие контакта аллергена со слизистой оболочкой и последующей продукцией аллерген-специфического IgE. Антитела класса IgE связываются с IgE-рецепторами на тучных клетках дыхательного эпителия и базофилах периферической крови. При повторном вдыхании аллергена тучные клетки назального эпителия выделяют медиаторы воспаления, которые вызывают симптомы АР. Как показывают наблюдения, АР нередко проявляется в сочетании с такими патологиями, как аллергический конъюнктивит, полипозный синусит, бронхиальная астма (БА) и атопический дерматит [4].

Необходимо отметить, что в патогенезе аллергических заболеваний важная роль отводится атопии – генетической предрасположенности к усиленной выработке IgE-антител и сенсibilизации в ответ на триггеры окружающей среды [5]. В пользу участия атопии в развитии аллергических заболеваний также свидетельствует повышение бронхиальной чувствительности к метахолину и гистамину у пациентов с АР по сравнению с субъектами без атопии. Как для АР, так и для БА характерна инфильтрация слизистой носа и бронхов эозинофилами, тучными клетками, макрофагами и Т-клетками. Кроме того, выделяются одни и те же провоспалительные медиаторы: гистамин, лейкотриены, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор и молекулы адгезии [6].

Аллергическая реакция слизистой оболочки носа предполагает раннюю и позднюю фазы. В раннюю фазу происходит взаимодействие IgE-антител и аллергена с последующей активацией эффекторных клеток аллергии, что вызывает симптомы АР. Поздняя фаза характеризуется активацией клеток воспаления и развитием гиперчувствительности с более выраженными клиническими симптомами.

В течение нескольких минут после контакта sensibilized организма с аллергеном происходит взаимодействие IgE-аллерген, что приводит к дегрануляции тучных клеток и базофилов с последующим высвобождением таких медиаторов воспаления, как гистамин и триптаза, и синтезом цистеинил-лейкотриенов (LTC₄, LTD₄, LTE₄) и простагландинов (преимущественно PGD₂) [7]. Контакт с аллергеном приводит к активации и миграции Т-клеток, эозинофилов, базофилов, нейтрофилов и моноцитов в слизистую оболочку носа [8]. Кроме того, в подслизистой оболочке увеличивается количество тучных клеток [9]. В биоптате, полученном через несколько часов после аллергопровокации у лиц с АР, Т-лимфоциты преобладают в тканевом инфильтрате. В выделениях из носа общее количество лейкоцитов увеличивается во много раз в течение нескольких часов в основном за счет нейтрофилов и эозинофилов [10]. Вероятно, миграция клеток происходит в результате действия хемокинов и цитокинов, выделяемых первичными эффекторными клетками, тучными клетками и базофилами. Интересно, что некоторые из высвобождаемых медиаторов могут оказывать цитокиноподобные эффекты. Например, гистамин взаимодействует с дендритными клетками и Т-клетками с помощью четырех различных рецепторов – H1–H4 [11], а цистеиновые лейкотриены могут привлекать и активировать эозинофилы. Уменьшение накопления эозинофилов в тканях носа наблюдается в результате действия антагонистов рецептора CysLT1 [12]. Некоторые продукты острой аллергической реакции воздействуют на эндотелий сосудов и активируют молекулы адгезии, а другие обладают относительной клеточной специфичностью. Так, экспрессия молекул адгезии сосудистого эндотелия-1 (VCAM-1) за счет взаимодействия с рецептором VLA-4 на поверхности эозинофилов играет роль в рекрутировании этих клеток в очаг воспаления [13]. Другие продукты эффекторных клеток могут активировать такие структурные клетки слизистой оболочки носа, как эпителиальные клетки и фибробласты, которые выделяют дополнительные хемокины (например, эотаксин, RANTES и TARC – хемокин, регулируемый тимусом и активацией), что способствует проникновению клеток из периферической крови.

Цитокины Т-хелперов 2-го типа (Th2), предположительно, играют центральную роль в развитии аллергического воспаления слизистой оболочки полости носа. Так, ИЛ-5 занимает центральное место в активации эозинофилов, а ИЛ-4 – как эозинофилов, так и базофилов [14]. ИЛ-13, который продуцируется базофилами, тучными клетками и Th2-клетками, индуцирует

экспрессию нескольких хемокинов, в первую очередь TARC и моноцитарного хемокина, которые дополнительно вовлекают Th2-клетки в развивающееся воспаление [15]. ИЛ-13 посредством индукции матриксной металлопротеиназы-9 и TARC может способствовать перемещению дендритных клеток к месту воздействия аллергена. Ключевым событием является пролонгация аллергического воспаления Th2-цитокинами, что способствует непрерывному продуцированию IgE-антител В-лимфоцитами.

После воздействия аллергена эозинофилы быстро проникают в слизистую оболочку носа. Эозинофилы продуцируют несколько важных цитокинов, в том числе ИЛ-5, который обладает сильными свойствами хемотаксанта и действует аутокринно, способствуя активации и выживанию эозинофилов [16]. Также важно, что эозинофилы служат основным источником липидных медиаторов, таких как LTC₄, тромбоксан А2 и фактор активации тромбоцитов [17]. Приток активированных эозинофилов приводит к выделению токсичных продуктов из гранул этих клеток, в частности главного основного белка (МБР), эозинофильного катионного белка (ЕСР) и эозинофильной пероксидазы (ЕРО), которые могут повреждать эпителиальные клетки слизистой полости носа. Даже при низких концентрациях МБР может снижать частоту биения ресничек эпителиальных клеток респираторного тракта *in vitro*. У животных также было показано, что МБР изменяет нейронную функцию, взаимодействуя с мускариновыми (М2) рецепторами, увеличивая высвобождение ацетилхолина в концевых пластинках нейронов [18]. Эти эффекты могут обуславливать особенности воспалительной реакции поздней фазы и назальной гиперчувствительности.

Клинико-морфологические особенности течения аллергического ринита

Клиническая картина АР является следствием патофизиологического ответа организма на аллерген. Классическими симптомами АР являются заложенность носа, зуд в носу, чихание и ринорея. Аллергический конъюнктивит имеет сходные патофизиологические механизмы развития, по этой причине часто сопровождается АР. Проспективное перекрестное исследование 2007 г. выявило, что у 74 % пациентов возникают и другие симптомы, оказывающие влияние на качество жизни, в том числе у 50 % пациентов значительно нарушался сон, 61 % пациентов сообщали о постоянной усталости, 38 % о повышенной раздражительности и общем недомогании [19]. Также среди клинических проявлений АР отмечали «нёбный щелчок» за счет расщипывания языком твердого нёба, изменение формы носдрей, формирование дополнительных складок на крыльях носа. Из-за хронического воспаления и повышенного венозного кровотока в периорбитальной области могут возникать полукружия. К другим проявлениям относят формирование «лица аллергика» у детей: открытый рот с опущенным подбородком, удлинение лица, искривление нёба. На выраженность симптомов АР могут влиять

как патоморфологические изменения слизистой оболочки носа, так и особенности строения анатомических структур полости носа (искривление перегородки носа, гипертрофия нижних носовых раковин и т. д.).

На гистологическом уровне при АР происходят довольно выраженные изменения структуры и функции слизистой оболочки: метаплазия бокаловидных клеток, слущивание эпителия, снижение количества клеток с подвижными ресничками в эпителии, потеря ресничек эпителиальными клетками, инфильтрация слизистой провоспалительными клетками, утолщение базальной мембраны, патологические изменения сосудов. Выраженность патологических изменений напрямую зависит от длительности АР. Наиболее частым морфологическим признаком при АР является потеря ресничек (облысение эпителия). Изменение структуры слизистой оболочки носа неизменно ведет к нарушению функции мерцательного эпителия и мукоцилиарного клиренса, нарушая таким образом защиту всего респираторного тракта. Было показано, что при АР снижается частота биения ресничек и нарушается их координированная работа, а также изменяются свойства и объем слизи. Наиболее выраженные изменения наблюдаются у больных с персистирующим среднетяжелым/тяжелым АР [20].

Одним из морфологических проявлений АР является фиброз воздухоносных путей в результате хронического воспаления. Ремоделирование дыхательных путей происходит как при БА, так и при АР. Гистологически оно проявляется истончением субэпителиального слоя, изменениями сосудов и фиброзом. Фиброз характеризуется отложениями коллагенового и неколлаженового внеклеточного матрикса вследствие активации и пролиферации фибробластов, миофибробластов и клеток иммунной системы, в том числе эозинофилов, потенцированных Т-хелперами [21]. Они выделяют активные формы кислорода, липидные медиаторы и цитокины, которые повреждают эпителиальные клетки органов дыхания. Y. Morimoto и соавт. показали, что ИЛ-33 запускает продукцию амфирегулина Th2-лимфоцитами через ST2-рецептор [22]. Амфирегулин – это рецептор эпидермального фактора, который инициирует провоспалительную активность эозинофилов и продукцию остеопонтина – ключевого белка, вызывающего фиброз [23].

В работе Y. Nagata и соавт. с помощью иммуногистохимического анализа было проведено сравнение уровня экспрессии белка ИЛ-33 в слизистой носа пациентов с полипозным риносинуситом, хроническим риносинуситом и здоровых добровольцев в отношении аллергических заболеваний [24]. Обнаружено, что экспрессия ИЛ-33 в клетках эпителия носа при полипозном риносинусите была более высокой по сравнению как с нормальной слизистой, так и со слизистой оболочкой пациентов с хроническим риносинуситом. Кроме того, была установлена прямая корреляция между уровнем экспрессии ИЛ-33 и интенсивностью инфильтрации слизистой носа эозинофилами. Апеллируя к результатам исследования

J. Schmitz и соавт., можно предположить, что высвобождение ИЛ-33 клетками эпителия оказывает влияние на степень инфильтрации эозинофилами [25].

Также было обнаружено, что некоторые эндогенные микроРНК (мкРНК – короткие некодирующие цепочки нуклеотидов) регулируют сигнальный путь ИЛ-33 и его рецептора ST2 на посттранскрипционном уровне. Показано, что мкРНК 487b (miR-487b) стимулирует выработку ИЛ-33 макрофагами. H.-C. Liu в модели АР на мышах обнаружили, что miR-487b снижает увеличенную экспрессию ИЛ-33/ST2 [26].

Сравнение гистологической картины образцов биопсии эпителия слизистой носа, трахеи и бронхов пациентов с легкой БА, легким АР в сравнении с здоровыми добровольцами не выявило значимых изменений. При использовании ингаляционных глюкокортикостероидов (ГКС) в низких дозах уменьшались инфильтрация дыхательных путей эозинофилами и концентрация медиаторов воспаления, участвующих в ремоделировании респираторного тракта. Также сообщалось об уменьшении толщины базальной мембраны при использовании терапии, направленной на снижение гиперреактивности бронхов, хотя данные изменения были достигнуты путем использования ингаляционных ГКС. При этом прекращение лечения ингаляционными ГКС вновь приводило к появлению морфологических признаков воспаления [27].

Иммуногенетические аспекты аллергического ринита. Роль ИЛ-33

АР характеризуется IgE-опосредованным воспалительным процессом, затрагивающим слизистую оболочку полости носа, что вызвано воздействием причинно-значимых аллергенов (пыльца растений, споры низших грибов, частицы насекомых, эпидермис животных, клещи домашней пыли и др.) [28].

На сегодняшний день актуальной проблемой является изучение роли эпителиальных аларминов (ИЛ-25, ИЛ-33 и TSLP) в патогенезе АР, так как данные цитокины одними из первых участвуют в развитии воспалительного процесса при взаимодействии слизистой оболочки верхних дыхательных путей с аллергенами. При этом особое внимание уделяется изучению биологических свойств ИЛ-33, так как он обладает выраженной плейотропной активностью, оказывая свое влияние на клетки, участвующие в аллергических воспалительных реакциях: Th2-клетки, тучные клетки, эозинофилы, базофилы, дендритные клетки, CD34⁺-стволовые клетки. Необходимо отметить, что ИЛ-33 запускает продукцию цитокинов Th2-типа различными клетками, что указывает на важную роль ИЛ-33 в патогенезе АР [29].

ИЛ-33 идентифицируется как лиганд для рецептора ИЛ-1RL1 (также называемый ST2, T1, Der4 и fit-1), который является представителем суперсемейства рецепторов Toll/ИЛ-1 и экспрессируется различными клетками иммунной системы. Впервые ген ИЛ-33 идентифицировали в 1999 г. H. Onda и соавт. как ген *DVS27*,

где его провоспалительная роль подтверждалась повышенной экспрессией мРНК в клетках HUASMC (human umbilical artery smooth muscle cells – гладкомышечные клетки пуповины человека) в ответ на воздействие провоспалительных факторов. В дальнейшем независимо от группы Н. Onda в 2003 г. E.S. Baekkevold и соавт. показали ядерную локализацию белка, кодируемого геном *DVS27*, что позволило им высказать предположение о его роли в качестве регулятора транскрипции [30]. В 2005 г. ИЛ-33 был идентифицирован как представитель ИЛ-1-семейства цитокинов и обозначен, согласно современной номенклатуре, как ИЛ-1F11 или ИЛ-33, так как имел сходство со структурами остальных представителей семейства ИЛ-1 [31].

Основными клетками, секретирующими ИЛ-33, являются эпителиальные клетки, эндотелиальные клетки и макрофаги. Помимо этого, было установлено, что тучные клетки постоянно экспрессируют низкие концентрации ИЛ-33. При этом значительное увеличение продукции цитокина регистрировалось после IgE-опосредованной активации клеток, причем вы-

работка ИЛ-33 тучными клетками не зависела от ST2, а была связана с активацией IgE/FcεR1 [32, 33]. ИЛ-33 также способствует созреванию CD34⁺-клеток в тучные клетки и стимулирует CD34⁺-клетки-предшественники, тем самым способствуя секреции ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-13, CXCL8 (CXC-хемокин), CCL1 (CC-хемокин) и CCL17, что приводит к усилению аллергического ответа [34] (см. рисунок).

ИЛ-33 вовлечен в Th2-опосредованный иммунный ответ при аллергических заболеваниях посредством прямого или косвенного влияния на Th-клетки, так как они экспрессируют ST2-цепь рецептора и являются одними из наиболее важных мишеней для ИЛ-33. При этом ST2 не обнаруживается на наивных T-клетках, Th1-, Treg- и Th17-клетках. Известно, что дифференциация наивных CD4⁺-T-клеток в субпопуляцию Th2-клеток происходит под действием цитокина ИЛ-4, а также факторов STAT6 и GATA3 [35, 36]. Однако Th-клетки, экспрессирующие ST2, обнаруживались у мышей, дефектных по гену *Il4*. Эти данные позволили предположить возможность дифференцировки наив-

Роль ИЛ-33 в воспалении верхних дыхательных путей

Аллергены презентуются дендритными клетками (ДК), которые мигрируют в регионарный лимфатический узел, где осуществляется дифференцировка Th0-клеток в Th2-клетки, продуцирующие Th2-цитокины, которые участвуют в развитии основных патологических проявлений (эозинофильное воспаление, гиперсекреция слизи, гиперреактивность дыхательных путей и их ремоделирование).

ИЛ-33 высвобождается из эпителиальных клеток в результате их повреждения аллергенами, протеазами, липополисахаридами (ЛПС) и т. д. ИЛ-33 усиливает Th2-опосредованное воспаление за счет привлечения врожденных лимфоидных клеток (ILC), которые дополнительно продуцируют провоспалительные цитокины ИЛ-5 и ИЛ-13. Кроме того, ИЛ-33 способствует поляризации альтернативно активированных макрофагов (ААМф), которые продуцируют ИЛ-13. Также ИЛ-33 активирует базофилы (Баз) и тучные клетки (ТК), которые в результате дегрануляции высвобождают гистамин – один из основных медиаторов аллергического воспаления

ных Th0-клеток в Th2-клетки под действием ИЛ-33 по ИЛ-4-независимому механизму. Th2-клетки, поляризованные под действием ИЛ-33, были способны продуцировать ИЛ-5 и ИЛ-13 (по GATA3-, STAT6- и ИЛ-4-независимому механизму), но не экспрессировали ИЛ-4 и были названы атипичными Th2-клетками. Также было отмечено, что у ST2- и ИЛ-33-дефицитных мышей дифференцировка Th2-клеток происходила нормально [34].

Нарушение целостности эпителиальных клеток под воздействием специфических и неспецифических факторов приводит к секреции ИЛ-33, а при некротических процессах ИЛ-33 секретируется без предварительного протеолиза, но при этом проявляет свои биологические свойства. Однако в случаях апоптоза ИЛ-33 под воздействием каспаз-3 и -7 расщепляется и утрачивает свою активность, что оставляет открытым вопрос о фактической роли ИЛ-33 в запрограммированной смерти клеток [37]. В то же время при воздействии нейтрофильных сериновых протеаз – катепсина G и эластазы – на ИЛ-33 его биологическая активность сохраняется, следовательно, расщепление ИЛ-33 не обязательно ведет к его инактивации [38].

Ранее проведенные исследования, в которых изучалась концентрация ИЛ-33 в сыворотке крови у пациентов с БА, показали ее повышение в период обострения заболевания. Аналогичные данные были получены и у пациентов с АР в обострении [39], где высокий уровень ИЛ-33 в сыворотке крови коррелировал с тяжестью симптомов, что может свидетельствовать о доминирующей роли данного цитокина в развитии АР.

Роль ИЛ-33 в развитии аллергического воспаления также была наглядно продемонстрирована в экспериментальной модели на мышах, где был установлен факт выраженной секреции ИЛ-33 клетками эпителия после контакта с аллергеном с его последующим участием в воспалительном каскаде. Дизайн исследования предполагал сенсибилизацию мышей и распределение их по группам в зависимости от способности к продукции ИЛ-33. В ходе работы у мышей, нокаутных по гену *IL33*, не только не наблюдалось характерных для АР симптомов, но и не были зафиксированы признаки аллергического воспаления при микроскопии образцов назального эпителия. У мышей, способных к продукции ИЛ-33, после контакта с аллергенами были выявлены проявления АР, включая характерные гистологические изменения в назальном эпителии [40].

В работе R. Huang [41] было зарегистрировано снижение содержания ИЛ-33 и TSLP, что провоцировало апоптоз в культуре клеток эпителия, но уровень секреции ИЛ-33 был выше в культуре клеток назального эпителия, выращенной в условиях гипоксии, а также в группе пациентов с АР в сопоставлении с группой сравнения. При анализе взаимодействия сигнальных путей ИЛ-33 и TSLP показано, что при подавлении экспрессии TSLP значительно снижается экспрессия ИЛ-33 и ST2. В последующем проводились исследования по

изучению изменения продукции сывороточного ИЛ-33 при сезонном аллергическом риноконъюнктивите, вызванном пылью *Cryptomeria japonica*. Полученные данные подтвердили наличие ассоциации полиморфизма rs1929992 гена *IL33* с риском развития сезонного аллергического риноконъюнктивита [42]. Кроме того, цитокиновый профиль на разных стадиях развития сезонного аллергического риноконъюнктивита различался. Помимо этого реактивность к ИЛ-33 Th2-клеток была выше у пациентов с симптомами АР по сравнению с пациентами с латентной сенсибилизацией без симптомов АР.

В настоящее время во всем мире изучается генетическая предрасположенность к развитию аллергических заболеваний, поэтому следует уточнить, что склонность к избыточной выработке аллерген-специфических IgE-антител при контакте с аллергенами обусловлена ауто-сомно-доминантным паттерном наследования с неполной пенетрантностью [43]. IgE-ответ кодируется генами иммунного ответа, локализованными в пределах кластера главного комплекса гистосовместимости на 6-й хромосоме [44].

В отличие от других цитокинов семейства ИЛ-1, ИЛ-33 ассоциирован с запуском и амплификацией системного и локального Т-клеточного ответа. Полная форма ИЛ-33 – про-ИЛ-33 – локализована в ядре. Его роль недостаточно изучена, но последние исследования показали, что он связывается с димеризованными гистонами H2a и H2b на поверхности нуклеосомы и может способствовать активации транскрипционного репрессора [39]. В Финляндии проведено ретроспективное исследование, где у детей, госпитализированных в возрасте 6 мес в связи с бронхиолитом, изучалась ассоциация полиморфизма rs1342326 гена *IL33* с АР. M. Korppi и соавт. показали, что этот полиморфизм ассоциирован с трехкратным увеличением риска развития АР у детей в будущем. Также получены предварительные данные, что этот вариант генотипа может быть связан с развитием БА [45].

По результатам метаанализа, посвященного изучению генетической предрасположенности к АР, J. Waage с соавт. (2018) в общей сложности выявили 41 locus, вероятно, повышающий риски развития АРта, включая 20 новых локусов [46]. При этом Y. Gao с соавт. определили локусы *LPP*, *DNAH5*, *HLA*, *CLEC16A* и *WDR36-CAMK4* как основные, отвечающие за развитие АР [47]. Ген, кодирующий ИЛ-33, состоит из 8 экзонов и расположен на 9-й хромосоме. Полиморфизмы *IL33* rs928413 и rs1342326 могут объяснять высокий риск развития поллиноза с 6-летнего возраста. В данной работе авторы указывают, что развитие аллергической реакции будет происходить за счет угнетения иммунной регуляции и неспособности организма справиться с воспалением [48].

Таким образом, приведенные выше исследования позволяют предположить, что сигнальный путь ИЛ-33 в ближайшее время может стать мишенью для таргетной терапии АР.

Перспективы лечения и профилактики аллергического ринита

Современные методы лечения сезонного АР включают элиминацию причинно-значимых аллергенов, аллерген-специфическую иммунотерапию (АСИТ), биологическую и медикаментозную терапию: антигистаминные препараты, интраназальные и системные ГКС, антагонисты лейкотриеновых рецепторов, кромоны, деконгестанты, антихолинергические средства [49].

Для того чтобы понять, какой способ медикаментозной терапии наиболее эффективен, был выполнен сравнительный анализ различных групп препаратов в метаанализе из 54 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований с участием более 14 000 взрослых и 1580 детей с АР [50].

Для оценки эффективности лечения использовали шкалу общих назальных симптомов (TNSS). Оказалось, что интраназальные антигистаминные препараты снижали симптомы на 22,2 %, пероральные антигистаминные препараты – на 23,5 %, интраназальные ГКС – на 40,7 % и плацебо – на 15,0 %. При персистирующем АР пероральные антигистаминные препараты снижали симптомы на 51,0 %, местные ГКС – на 37,3 %, а плацебо – на 24,8 %.

Таким образом, несмотря на большой выбор препаратов для лечения АР, практически никогда не удается полностью ликвидировать симптоматику. К тому же ситуация осложняется рядом факторов. Это связано с тем, что большинство пациентов с АР обращаются к врачу уже со средней или тяжелой степенью заболевания [51] и у многих из них наблюдаются стойкие симптомы заболевания [52]. Наряду с этим увеличилась распространенность фенотипов АР, трудно поддающихся лечению [53]. Отмечается также, что пациенты с длительной текущим нелеченым АР хуже реагируют на АСИТ [54]. Ситуация осложняется и тем, что многие пациенты не соблюдают режим лечения и часто прекращают принимать препарат на фоне субъективного улучшения [55].

В классическом медикаментозном лечении разработка высокоселективных соединений, способных блокировать взаимодействие PGD₂ и хемоаттрактанта рецептор-гомологичной молекулы Th2-хелперов может предотвратить провоспалительные реакции при АР и БА. Например, фармакологические свойства молекулы САУ10471 открывают перспективы к дальнейшему совершенствованию лекарственных стратегий в области терапии аллергических состояний [56].

С точки зрения как клинической, так и экономической эффективности в долгосрочной стратегии наиболее перспективным методом лечения АР в настоящее время считается АСИТ. В отличие от всех существующих методов лечения АР, положительный эффект от АСИТ сохраняется на длительный (по меньшей мере в течение нескольких лет) период и является единственным этиологическим лечением АР. АСИТ показана пациентам с клиническими признаками IgE-опосредованного заболевания. Максимального эффекта удастся достичь при применении АСИТ на ранних этапах аллергических

заболеваний. Специфическая иммунотерапия позволяет не только добиться стойкой ремиссии АР, но и предотвратить дальнейшее развитие и утяжеление аллергического заболевания [57].

Иммунотерапия в первую очередь должна рассматриваться при умеренном или тяжелом персистирующем АР, который не поддается обычному лечению, у пациентов, тяжело переносящих стандартную терапию или желающих избежать длительного приема лекарств, а также у пациентов с БА. Помимо традиционной подкожной и подъязычной иммунотерапии, в клиническую практику с удовлетворительной эффективностью были введены новые способы применения АСИТ: внутрикожный, эпикутанный, внутрилимфатический или интраназальный [12].

Среди различных эпигенетических изменений при АР широко изучается деацетилирование гистоновых белков гистондеацетилазами (HDACs), гиперметилирование ДНК с помощью ДНК-метилтрансфераз (DNMT) и изменение посттранскрипционного процесса за счет изменений уровней мкРНК. Исследования, связанные с АР, показали повышение уровня HDAC1, 3 и 11 в эпителии носа, а ингибиторы HDAC показали эффективность в уменьшении симптомов АР [57]. Так, нарушение барьерной функции эпителия за счет изменения активности HDAC считают одной из ведущих причин развития и прогрессирования АР. У пациентов с АР активность HDAC в эпителиальных клетках была значимо выше и прямо пропорционально коррелировала с целостностью эпителия носовых ходов. В исследованиях на мышах показано, что использование ряда веществ, снижающих активность HDAC, приводит к снижению аллергического воспаления и восстановлению функции слизистой. По мнению авторов, блокирование активности HDAC является многообещающей новой стратегией таргетного терапевтического вмешательства у пациентов с аллергическими заболеваниями дыхательных путей [58].

Перспективным подходом в лечении АР может рассматриваться применение лекарственных средств, воздействующих на цитокины и их рецепторы. Показано, что ингибирование ИЛ-33 до начала аллергического воспаления дыхательных путей снижает общее количество эозинофилов, а также уровни ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13 в бронхоальвеолярном лаваже. Однократное использование этокимаба (ANB020), моноклонального IgG1-антитела против ИЛ-33, у пациентов с atopическим дерматитом приводило к устойчивому клиническому эффекту у трети пациентов. Также отмечалось значительное снижение инфильтрации кожных покровов нейтрофилами по сравнению с плацебо. Исследователи рассматривают возможность применения данного препарата у пациентов с АР [59].

Новые исследования также сосредоточены на разработке и применении биопрепаратов при аллергических заболеваниях, особенно при тяжелой БА и atopическом дерматите. К настоящему времени разработано более

70 биопрепаратов, направленных на биомаркеры воспаления, часть из них уже одобрена для клинического применения.

Заключение

Обобщая новые данные биологической роли ИЛ-33, можно сделать заключение о его значительной вовлеченности в патогенез аллергических заболеваний, включая АР. Роль данного цитокина изучена как с использованием биоматериала от пациентов, так и в моделях на животных. Значительный вклад в понимание роли ИЛ-33 внесли исследования на мышах, нокаутных по соответствующему гену. Согласно современным представлениям, ИЛ-33 продуцируется эпителиальными клетками и оказывает биологический эффект на широкий спектр клеток иммунной системы, в том числе

клеток, вовлеченных в патогенез АР (Th2-клетки, эозинофилы). Все это приводит к формированию симптомов АР. В то же время блокирование активности ИЛ-33 или его ST2-рецептора нивелирует проявления АР. Полученные знания о роли ИЛ-33 в развитии АР позволяют создать новый подход к таргетной терапии этого заболевания.

Вклад авторов

Написание текста статьи – Гусниев С.А., подбор литературы – Польшер С.А., Шиловский И.П., написание раздела «Иммуногенетика» – Есакова А.П., научное редактирование части статьи по иммунологии – Хаитов М.Р., Курбачева О.М., Ильина Н.И., Польшер С.А., Шиловский И.П., научное редактирование части статьи по морфологии – Михалева Л.М.

Литература

- Ильина Н.И., Феденко Е.С., Курбачева О.М. Аллергический ринит : пособие для врачей общей практики и фармацевтов. Российский аллергологический журнал. 2004; 3: 1–12.
- Akdis C.A., Hellings P.W., Agache I.; European Academy of Allergy and Clinical Immunology (eds). Global Atlas of Allergic Rhinitis and Chronic Rhinosinusitis. Zurich, Switzerland : European Academy of Allergy and Clinical Immunology; 2015: 422 p.
- Passali D., Cingi C., Staffa P., Passali F., Muluk N.B., Bellussi M.L. The International Study of the Allergic Rhinitis Survey: outcomes from 4 geographical regions. Asia Pac. Allergy. 2018; 8 (1): e7.
- Елисютина О.Г., Феденко Е.С., Болдырева М.Н., Гудима Г.О. Генетические аспекты иммунопатогенеза атопического дерматита. Иммунология. 2015; 36 (2): 122–8.
- Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A.A., Denburg J., Fokkens W.J., Togias A., Zuberbier T., Baena-Cagnani C.E., Canonica G.W., van Weel C., Agache I., Ait-Khaled N., Bachert C., Blaiss M.S., Bonini S., Boulet L.-P., Bousquet P.-J., Camargos P., Carlsen K.-H., Chen Y., Custovic A., Dahl R., Demoly P., Douagui H., Durham S.R., van Wijk R.G., Kalayci O., Kaliner M.A., Kim Y.-Y., Kowalski M.L., Kuna P., Le L.T.T., Lemiere C., Li J., Lockett R.F., Mavale-Manuel S., Meltzer E.O., Mohammad Y., Mullol J., Naclerio R., O'Hehir R.E., Ohta K., Ouedraogo S., Palkonen S., Papadopoulos N., Passalacqua G., Pawankar R., Popov T.A., Rabe K.F., Rosado-Pinto J., Scadding G.K., Simons F.E.R., Toskala E., Valovirta E., van Cauwenberge P., Wang D.-Y., Wickman M., Yawn B.P., Yorgancioglu A., Yusuf O.M., Zar H., Annesi-Maesano I., Bateman E.D., Ben Kheder A., Boakye D.A., Bouchard J., Burney P., Busse W.W., Chan-Yeung M., Chavannes N.H., Chuchalin A., Dolen W.K., Emuzyte R., Grouse L., Humbert M., Jackson C., Johnston S.L., Keith P.K., Kemp J.P., Klossek J.-M., Larenas-Linnemann D., Lipworth B., Malo J.-L., Marshall G.D., Naspitz C., Nekam K., Niggemann B., Nizankowska-Mogilnicka E., Okamoto Y., Orru M.P., Potter P., Price D., Stoloff S.W., Vandenplas O., Viegi G., Williams D.; World Health Organization, GA(2)LEN, AllerGen. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). Allergy. 2008; 63 (suppl 86): 8–160.
- Гущин И.С. Аллергия – поздний продукт эволюции иммунной системы. Иммунология. 2019; 40 (2): 43–57.
- Creticos P.S., Peters S.P., Adkinson N.F., Naclerio R.M., Hayes E.C., Norman P.S., Lichtenstein L.M. Peptide leukotriene release after antigen challenge in patients sensitive to ragweed. N. Engl. J. Med. 1984; 310 (25): 1626–30.
- Varney V.A., Jacobson M.R., Sudderick R.M., Robinson D.S., Irani A.M., Schwartz L.B., Mackay I.S., Kay A.B., Durham S.R. Immunohistology of the nasal mucosa following allergen-induced rhinitis. Identification of activated T lymphocytes, eosinophils, and neutrophils. Am. Rev. Respir. Dis. 1992; 146 (1): 170–6.
- Fokkens W.J., Godthelp T., Holm A.F., Blom H., Mulder P.G., Vroom T.M., Rijntjes E. Dynamics of mast cells in the nasal mucosa of patients with allergic rhinitis and non-allergic controls: a biopsy study. Clin. Exp. Allergy. 1992; 22 (7): 701–10.
- Сизязкина Л.П., Андреева И.И., Семенова Н.И. Иммунорегуляторные механизмы прогрессии сезонного аллергического ринита. Иммунология. 2018; 39 (5–6): 276–81.
- Jutel M., Akdis M., Akdis C.A. Histamine, histamine receptors and their role in immune pathology. Clin. Exp. Allergy. 2009; 39 (12): 1786–800.
- Ueda T., Takeno S., Furukido K., Hirakawa K., Yajin K. Leukotriene receptor antagonist pranlukast suppresses eosinophil infiltration and cytokine production in human nasal mucosa of perennial allergic rhinitis. Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. 2003; 112 (11): 955–61.
- Dobrina A., Menegazzi R., Carlos T.M., Nardon E., Cramer R., Zacchi T., Harlan J.M., Patriarca P. Mechanisms of eosinophil adherence to cultured vascular endothelial cells. Eosinophils bind to the cytokine-induced ligand vascular cell adhesion molecule-1 via the very late activation antigen-4 integrin receptor. J. Clin. Invest. 1991; 88 (1): 20–6.
- Flood-Page P.T., Menzies-Gow A.N., Kay A.B., Robinson D.S. Eosinophil's role remains uncertain as anti-interleukin-5 only partially depletes numbers in asthmatic airway. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2003; 167 (2): 199–204.
- Terada N., Nomura T., Kim W.J., Otsuka Y., Takahashi R., Kishi H., Yamashita T., Sugawara N., Fukuda S., Ikeda-Ito T., Konno A. Expression of C-C chemokine TARC in human nasal mucosa and its regulation by cytokines. Clin. Exp. Allergy. 2001; 31 (12): 1923–31.
- Weller P.F., Lee C.W., Foster D.W., Corey E.J., Austen K.F., Lewis R.A. Generation and metabolism of 5-lipoxygenase pathway leukotrienes by human eosinophils: predominant production of leukotriene C4. Proc. Natl Acad. Sci. USA. 1983; 80 (24): 7626–30.
- Ayars G.H., Altman L.C., McManus M.M., Agosti J.M., Baker C., Lucht D.L., Loegering D.A., Gleich G.J. Injurious effect of the eosinophil peroxidase-hydrogen peroxide-halide system and major basic protein on human nasal epithelium in vitro. Am. Rev. Respir. Dis. 1989; 140 (1): 125–31.
- Jacoby D.B., Gleich G.J., Fryer A.D. Human eosinophil major basic protein is an endogenous allosteric antagonist at the inhibitory muscarinic M2 receptor. J. Clin. Invest. 1993; 91 (4): 1314–8.
- Canonica G.W., Bousquet J., Mullol J., Scadding G.K., Virchow J.C. A survey of the burden of allergic rhinitis in Europe. Allergy. 2007; 62 (suppl 85): 17–25.
- Kakli H.A., Riley T.D. Allergic rhinitis. Prim. Care. 2016; 43 (3): 465–75.
- Wick G., Grundtman C., Mayerl C., Wimpissinger T.-F., Feichtinger J., Zelger B., Sgönc R., Wolfram D. The immunology of fibrosis. Annu. Rev. Immunol. 2013; 31 (1): 107–35.
- Morimoto Y., Hirahara K., Kiuchi M., Wada T., Ichikawa T., Kanno T., Okano M., Kokubo K., Onodera A., Sakurai D., Okamoto Y., Nakayama T. Amphiregulin-producing pathogenic memory T helper 2 cells instruct eosinophils to secrete osteopontin and facilitate airway fibrosis. Immunity. 2018; 49 (1): 134–50.e6.

23. Poole J.A., Nordgren T.M., Heires A.J., Nelson A.J., Katafiasz D., Bailey K.L., Romberger D.J. Amphiregulin modulates murine lung recovery and fibroblast function following exposure to agriculture organic dust. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2020; 318 (1): L180–91.
24. Nagata Y., Maruoka S., Gon Y., Mizumura K., Kishi H., Nomura Y., Hikichi M., Hashimoto S., Oshima T. Expression of IL-25, IL-33, and thymic stromal lymphopoietin in nasal polyp gland duct epithelium in patients with chronic rhinosinusitis. *Am. J. Rhinol. Allergy.* 2019; 33 (4): 378–87.
25. Schmitz J., Owyang A., Oldham E., Song Y., Murphy E., McClanahan T.K., Zurawski G., Moshrefi M., Qin J., Li X., Gorman D.M., Bazan J.F., Kastelein R.A. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines. *Immunity.* 2005; 23 (5): 479–90.
26. Liu H.-C., Liao Y., Liu C.-Q. miR-487b mitigates allergic rhinitis through inhibition of the IL-33/ST2 signaling pathway. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2018; 22 (23): 8076–83.
27. Derendorf H., Meltzer E.O. Molecular and clinical pharmacology of intranasal corticosteroids: clinical and therapeutic implications. *Allergy.* 2008; 63 (10): 1292–300.
28. Dykewicz M.S., Hamilos D.L. Rhinitis and sinusitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 125 (2 suppl 2): S103–15.
29. Oliphant C.J., Barlow J.L., McKenzie A.N.J. Insights into the initiation of type 2 immune responses. *Immunology.* 2011; 134 (4): 378–85.
30. Шиловский И.П., Дынева М.Е., Курбачева О.М., Кудлай Д.А., Хаитов М.Р. Роль интерлейкина-37 в патогенезе аллергических заболеваний. *Acta Naturae (русскоязычная Версия).* 2019; 11 (4 (43)): 54–64.
31. Хаитов М.Р., Гайсина А.Р., Шиловский И.П., Смирнов В.В., Раменская Г.В., Никонова А.А., Хаитов Р.М. Роль интерлейкина 33 в патогенезе бронхиальной астмы. Новые экспериментальные данные. *Биохимия.* 2018; 83 (1): 19–33.
32. Hsu C.-L., Neilsen C.V., Bryce P.J. IL-33 is produced by mast cells and regulates IgE-dependent inflammation. *PLoS One.* 2010; 5(8): e11944.
33. Галицкая М.А., Курбачева О.М., Шиловский И.П., Никольский А.А., Никонова А.А., Дынева М.Е., Хаитов М.Р. Некоторые особенности воспаления у пациентов с atopической бронхиальной астмой при воздействии респираторных вирусов. *Иммунология.* 2020; 41 (2): 154–63. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2020-41-2-154-163>
34. Castillo J.R., Peters S.P., Busse W.W. Asthma exacerbations: pathogenesis, prevention, and treatment. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2017; 5 (4): 918–27.
35. Галицкая М.А., Курбачева О.М. Современные представления о роли врожденного и приобретенного иммунитета при бронхиальной астме. *Российский аллергологический журнал.* 2018; 15 (6): 7–17.
36. Galitskaya M.A., Shilovskiy I.P., Nikonova A.A., Gaisina A.R., Zhernov Y.V., Kurbacheva O.M., Khaitov M.R. Increased IL-33 expression in atopic bronchial asthma patients with confirmed viral respiratory infection. *Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol. Suppl.* 2018; 73 (S105): 298.
37. Lüthi A.U., Cullen S.P., McNeela E.A., Duriez P.J., Afonina I.S., Sheridan C., Brumatti G., Taylor R.C., Kersse K., Vandenabeele P., Lavelle E.C., Martin S.J. Suppression of interleukin-33 bioactivity through proteolysis by apoptotic caspases. *Immunity.* 2009; 31 (1): 84–98.
38. 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): 1673–8.
39. 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.
40. Haenuki Y., Matsushita K., Futatsugi-Yumikura S., Ishii K.J., Kawagoe T., Imoto Y., Fujieda S., Yasuda M., Hisa Y., Akira S., Nakanishi K., Yoshimoto T. A critical role of IL-33 in experimental allergic rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 130 (1): 184–94.e11.
41. Huang R., Mao W., Wang G. et al. Synergistic relationship between TSLP and IL-33/ST2 signaling pathways in allergic rhinitis and the effects of hypoxia. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2020; 10 (4): 511–20. DOI: <https://doi.org/10.1002/alr.22504>
42. Sakashita M., Yoshimoto T., Hirota T., Harada M., Okubo K., Osawa Y., Fujieda S., Nakamura Y., Yasuda K., Nakanishi K., Tamari M. Association of serum interleukin-33 level and the interleukin-33 genetic variant with Japanese cedar pollinosis. *Clin. Exp. Allergy.* 2008; 38 (12): 1875–81.
43. Хаитов М.Р., Акимов В.С. Генетическая предрасположенность к развитию бронхиальной астмы и атопии, подходы к идентификации новых генов, ассоциированных с развитием бронхиальной астмы и атопии. *Российский аллергологический журнал.* 2004; (3): 67–74.
44. Liew F.Y., Girard J.-P., Turnquist H.R. Interleukin-33 in health and disease. *Nat. Rev. Immunol.* 2016; 16 (11): 676–89.
45. Korppi M., Teräsjarvi J., Lauhkonen E., Huhtala H., Nuolivirta K., He Q. IL33 rs1342326 gene variation is associated with allergic rhinitis at school age after infant bronchiolitis. *Acta Paediatr.* 2020; 109 (10): 2112–6.
46. Waage J., Standl M., Curtin J.A., Jessen L.E., Thorsen J., Tian C., Schoettler N., Flores C., Abdellaoui A., Ahluwalia T.S., Alves A.C., Amaral A.F.S., Antó J.M., Arnold A., Barreto-Luis A., Baurecht H., van Beijsterveldt C.E.M., Bleecker E.R., Bonàs-Guarch S., Boomsma D.I., Brix S., Bunyavanich S., Burchard E.G., Chen Z., Curjuric I., Custovic A., den Dekker H.T., Dharmage S.C., Dmitrieva J., Duijts L., Ege Y.-A., Gauderman W.J., Georges M., Gieger C., Gilliland F., Granell R., Gui H., Hansen T., Heinrich J., Henderson J., Hernandez-Pacheco N., Holt P., Imboden M., Jaddoe V.W.V., Jarvelin M.-R., Jarvis D.L., Jensen K.K., Jónsdóttir I., Kabesch M., Kaprio J., Kumar A., Lee Y.-A., Levin A.M., Li X., Lorenzo-Diaz F., Melén E., Mercader J.M., Meyers D.A., Myers R., Nicolae D.L., Nohr E.A., Palviainen T., Paternoster L., Pennell C.E., Pershagen G., Pino-Yanes M., Probst-Hensch N.M., Rüschenhoff F., Simpson A., Stefansson K., Sunyer J., Sveinbjornsson G., Thiering E., Thompson P.J., Torrent M., Torrents D., Tung J.Y., Wang C.A., Weidinger S., Weiss S., Willemsen G., Williams L.K., Ober C., Hinds D.A., Ferreira M.A., Bisgaard H., Strachan D.P., Bonnelykke K.; 23andMe Research Team, AAGC collaborators. Genome-wide association and HLA fine-mapping studies identify risk loci and genetic pathways underlying allergic rhinitis. *Nat. Genet.* 2018; 50 (8): 1072–80.
47. Gao Y., Li J., Zhang Y., Zhang L. Replication study of susceptibility variants associated with allergic rhinitis and allergy in Han Chinese. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2020; 16: 13.
48. Schröder P.C., Casaca V.I., Illi S., Schieck M., Michel S., Böck A., Roduit C., Frei R., Lluís A., Genuneit J., Pfefferle P., Roponen M., Weber J., Braun-Fahrlander C., Riedler J., Lauener R., Vuittton D.A., Dalphin J.-C., Pekkanen J., von Mutius E., Kabesch M., Schaub B.; PASTURE Study group. IL-33 polymorphisms are associated with increased risk of hay fever and reduced regulatory T cells in a birth cohort. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2016; 27 (7): 687–95.
49. Solelhac G., Charpin D. Management of allergic rhinitis. *F1000Prime Rep.* 2014; 6: 94.
50. Bernstein J.A. Evaluating the effectiveness of medications in the treatment of allergic rhinitis. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2010; 105 (2): 189.
51. Demoly P., Bousquet P.J., Mesbah K., Bousquet J., Devillier P. Visual analogue scale in patients treated for allergic rhinitis: an observational prospective study in primary care: asthma and rhinitis. *Clin. Exp. Allergy.* 2013; 43 (8): 881–8.
52. Valovirta E., Myrseth S.-E., Palkonen S. The voice of the patients: allergic rhinitis is not a trivial disease. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 8 (1): 1–9.
53. Rondon C., Campo P., Eguiluz-Gracia I., Plaza C., Bogas G., Galindo P., Mayorga C., Torres M.J. Local allergic rhinitis is an independent rhinitis phenotype: the results of a 10-year follow-up study. *Allergy.* 2018; 73 (2): 470–8.
54. Jakalski M., Bozek A., Canonica G.W. Responders and nonresponders to pharmacotherapy and allergen immunotherapy. *Hum. Vaccines Immunother.* 2019; 15 (12): 2896–902.
55. Klimek L., Sperl A., Becker S., Mösges R., Tomazic P.V. Current therapeutic strategies for allergic rhinitis. *Expert Opin. Pharmacother.* 2019; 20 (1): 83–9.
56. Issahaku A.R., Agoni C., Soremekun O.S., Kubi P.A., Kumi R.O., Olotu F.A., Soliman M.E.S. Same target, different therapeutic outcomes: the case of CAY10471 and fexipirant on CRTh2 receptor in treatment of allergic rhinitis and asthma. *Comb. Chem. High Throughput Screen.* 2019; 22 (8): 521–33.
57. Yang J., Zhong W., Xue K., Wang Z. Epigenetic changes: an emerging potential pharmacological target in allergic rhinitis. *Int. Immunopharmacol.* 2019; 71: 76–83.

58. Steelant B., Wawrzyniak P., Martens K., Jonckheere A.-C., Pugin B., Schrijvers R., Bullens D.M., Vanoirbeek 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): 1242–53.e7.

59. Chen Y.-L., Gutowska-Owsiak D., Hardman C.S., Westmoreland M., MacKenzie T., Cifuentes L., Waithe D., Lloyd-Lavery A., Marquette A., Londei M., Ogg G. Proof-of-concept clinical trial of etokimab shows a key role for IL-33 in atopic dermatitis pathogenesis. *Sci. Transl. Med.* 2019; 11 (515): eaax2945.

■ References

1. Il'ina N.I., Fedenko E.S., Kurbacheva O.M. Allergic rhinitis: a guide for general practitioners and pharmacists. *Rossiyskiy allergologicheskii zhurnal.* 2004; 3: 1–12. (in Russian)
2. Akdis C.A., Hellings P.W., Agache I.; European Academy of Allergy and Clinical Immunology (eds). *Global Atlas of Allergic Rhinitis and Chronic Rhinosinusitis.* Zurich, Switzerland: European Academy of Allergy and Clinical Immunology; 2015: 422 p.
3. Passali D., Cingi C., Staffa P., Passali F., Muluk N.B., Bellussi M.L. The International Study of the Allergic Rhinitis Survey: outcomes from 4 geographical regions. *Asia Pac. Allergy.* 2018; 8 (1): e7.
4. Elisyutina O.G., Fedenko E.S., Boldyreva M.N., Gudima G.O. Genetic aspects of immunopathogenesis of atopic dermatitis. *Immunologiya.* 2015; 36 (2): 122–8. (in Russian)
5. Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A.A., Denburg J., Fokkens W.J., Togias A., Zuberbier T., Baena-Cagnani C.E., Canonica G.W., van Weel C., Agache I., Ait-Khaled N., Bachert C., Blaiss M.S., Bonini S., Boulet L.-P., Bousquet P.-J., Camargos P., Carlsen K.-H., Chen Y., Custovic A., Dahl R., Demoly P., Douagui H., Durham S.R., van Wijk R.G., Kalayci O., Kaliner M.A., Kim Y.-Y., Kowalski M.L., Kuna P., LeL.T.T., Lemiere C., Li J., Lockey R.F., Mavale-Manuel S., Meltzer E.O., Mohammad Y., Mullol J., Naclerio R., O'Hehir R.E., Ohta K., Ouedraogo S., Palkonen S., Papadopoulos N., Passalacqua G., Pawankar R., Popov T.A., Rabe K.F., Rosado-Pinto J., Scadding G.K., Simons F.E.R., Toskala E., Valovirta E., van Cauwenberge P., Wang D.-Y., Wickman M., Yawn B.P., Yorgancioglu A., Yusuf O.M., Zar H., Annesi-Maesano I., Bateman E.D., Ben Kheder A., Boakye D.A., Bouchard J., Burney P., Busse W.W., Chan-Yeung M., Chavannes N.H., Chuchalin A., Dolen W.K., Emuzyte R., Grouse L., Humbert M., Jackson C., Johnston S.L., Keith P.K., Kemp J.P., Klossek J.-M., Larenas-Linnemann D., Lipworth B., Malo J.-L., Marshall G.D., Nasipit C., Nekam K., Niggemann B., Nizankowska-Mogilnicka E., Okamoto Y., Orru M.P., Potter P., Price D., Stoloff S.W., Vandenplas O., Viegi G., Williams D.; World Health Organization, GA(2)LEN, AllerGen. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2) LEN and AllerGen). *Allergy.* 2008; 63 (suppl 86): 8–160.
6. Gushchin I.S. Allergy – late product of the immune system evolution. *Immunologiya.* 2019; 40 (2): 43–57. DOI: <https://doi.org/10.24411/0206-4952-2019-12007> (in Russian)
7. Creticos P.S., Peters S.P., Adkinson N.F., Naclerio R.M., Hayes E.C., Norman P.S., Lichtenstein L.M. Peptide leukotriene release after antigen challenge in patients sensitive to ragweed. *N. Engl. J. Med.* 1984; 310 (25): 1626–30.
8. Varney V.A., Jacobson M.R., Sudderick R.M., Robinson D.S., Irani A.M., Schwartz L.B., Mackay I.S., Kay A.B., Durham S.R. Immunohistology of the nasal mucosa following allergen-induced rhinitis. Identification of activated T lymphocytes, eosinophils, and neutrophils. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 146 (1): 170–6.
9. Fokkens W.J., Godthelp T., Holm A.F., Blom H., Mulder P.G., Vroom T.M., Rijntjes E. Dynamics of mast cells in the nasal mucosa of patients with allergic rhinitis and non-allergic controls: a biopsy study. *Clin. Exp. Allergy.* 1992; 22 (7): 701–10.
10. Sizyakina L.P., Andreeva I.I., Semenova N.I. Immunoregulatory mechanisms of progression of seasonal allergic rhinitis. *Immunologiya.* 2018; 39 (5–6): 276–81. DOI: <http://doi.org/10.18821/0206-4952-2018-39-5-6-276-281> (in Russian)
11. Jutel M., Akdis M., Akdis C.A. Histamine, histamine receptors and their role in immune pathology. *Clin. Exp. Allergy.* 2009; 39 (12): 1786–800.
12. Ueda T., Takeno S., Furukido K., Hirakawa K., Yajin K. Leukotriene receptor antagonist pranlukast suppresses eosinophil infiltration and cytokine production in human nasal mucosa of perennial allergic rhinitis. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 2003; 112 (11): 955–61.
13. Dobrina A., Menegazzi R., Carlos T.M., Nardon E., Cramer R., Zacchi T., Harlan J.M., Patriarca P. Mechanisms of eosinophil adherence to cultured vascular endothelial cells. Eosinophils bind to the cytokine-induced ligand vascular cell adhesion molecule-1 via the

- very late activation antigen-4 integrin receptor. *J. Clin. Invest.* 1991; 88 (1): 20–6.
14. Flood-Page P.T., Menzies-Gow A.N., Kay A.B., Robinson D.S. Eosinophil's role remains uncertain as anti-interleukin-5 only partially depletes numbers in asthmatic airway. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167 (2): 199–204.
15. Terada N., Nomura T., Kim W.J., Otsuka Y., Takahashi R., Kishi H., Yamashita T., Sugawara N., Fukuda S., Ikeda-Ito T., Konno A. Expression of C-C chemokine TARC in human nasal mucosa and its regulation by cytokines. *Clin. Exp. Allergy.* 2001; 31 (12): 1923–31.
16. Weller P.F., Lee C.W., Foster D.W., Corey E.J., Austen K.F., Lewis R.A. Generation and metabolism of 5-lipoxygenase pathway leukotrienes by human eosinophils: predominant production of leukotriene C4. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 1983; 80 (24): 7626–30.
17. Ayars G.H., Altman L.C., McManus M.M., Agosti J.M., Baker C., Lucht D.L., Loegering D.A., Gleich G.J. Injurious effect of the eosinophil peroxidase-hydrogen peroxide-halide system and major basic protein on human nasal epithelium in vitro. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989; 140 (1): 125–31.
18. Jacoby D.B., Gleich G.J., Fryer A.D. Human eosinophil major basic protein is an endogenous allosteric antagonist at the inhibitory muscarinic M2 receptor. *J. Clin. Invest.* 1993; 91 (4): 1314–8.
19. Canonica G.W., Bousquet J., Mullol J., Scadding G.K., Virchow J.C. A survey of the burden of allergic rhinitis in Europe. *Allergy.* 2007; 62 (suppl 85): 17–25.
20. Kakli H.A., Riley T.D. Allergic rhinitis. *Prim. Care.* 2016; 43 (3): 465–75.
21. Wick G., Grundtman C., Mayerl C., Wimpfissinger T.-F., Feichtinger J., Zelger B., Sgonc R., Wolfram D. The immunology of fibrosis. *Annu. Rev. Immunol.* 2013; 31 (1): 107–35.
22. Morimoto Y., Hirahara K., Kiuchi M., Wada T., Ichikawa T., Kanno T., Okano M., Kokubo K., Onodera A., Sakurai D., Okamoto Y., Nakayama T. Amphiregulin-producing pathogenic memory T helper 2 cells instruct eosinophils to secrete osteopontin and facilitate airway fibrosis. *Immunity.* 2018; 49 (1): 134–50.e6.
23. Poole J.A., Nordgren T.M., Heires A.J., Nelson A.J., Kafafias D., Bailey K.L., Romberger D.J. Amphiregulin modulates murine lung recovery and fibroblast function following exposure to agriculture organic dust. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2020; 318 (1): L180–91.
24. Nagata Y., Maruoka S., Gon Y., Mizumura K., Kishi H., Nomura Y., Hikichi M., Hashimoto S., Oshima T. Expression of IL-25, IL-33, and thymic stromal lymphopoietin in nasal polyp gland duct epithelium in patients with chronic rhinosinusitis. *Am. J. Rhinol. Allergy.* 2019; 33 (4): 378–87.
25. Schmitz J., Owyang A., Oldham E., Song Y., Murphy E., McClanahan T.K., Zurawski G., Moshrefi M., Qin J., Li X., Gorman D.M., Bazan J.F., Kastelein R.A. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines. *Immunity.* 2005; 23 (5): 479–90.
26. Liu H.-C., Liao Y., Liu C.-Q. miR-487b mitigates allergic rhinitis through inhibition of the IL-33/ST2 signaling pathway. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2018; 22 (23): 8076–83.
27. Derendorf H., Meltzer E.O. Molecular and clinical pharmacology of intranasal corticosteroids: clinical and therapeutic implications. *Allergy.* 2008; 63 (10): 1292–300.
28. Dykewicz M.S., Hamilos D.L. Rhinitis and sinusitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 125 (2 suppl 2): S103–15.
29. Oliphant C.J., Barlow J.L., McKenzie A.N.J. Insights into the initiation of type 2 immune responses. *Immunology.* 2011; 134 (4): 378–85.
30. Shilovsky I.P., Dyneva M.E., Kurbacheva O.M., Kudlay D.A., Khaitov M. R. The role of interleukin-37 in the pathogenesis of allergic diseases. *Acta Naturae.* 2019; 11 (4 (43)): 54–64. (in Russian)
31. Khaitov M.R., Gaysina A.R., Shilovsky I.P., Smirnov V.V., Ramenskaya G.V., Nikonova A.A., Khaitov R.M. Role of interleukin-33 in pathogenesis of asthma. New experimental data. *Biokhimiya.* 2018; 83 (1): 19–33. (in Russian)

32. Hsu C.-L., Neilsen C.V., Bryce P.J. IL-33 is produced by mast cells and regulates IgE-dependent inflammation. *PLoS One*. 2010; 5(8): e11944.
33. Galitskaya M.A., Kurbacheva O.M., Shilovsky I.P., Nikol'sky A.A., Nikonova A.A., Dyneva M.E., Khaitov M.R. Several features of inflammation at the patients with atopic bronchial asthma when exposed to respiratory viruses. *Immunologiya*. 2019; 41 (2): 154–63. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2020-41-2-154-163> (in Russian)
34. Castillo J.R., Peters S.P., Busse W.W. Asthma exacerbations: pathogenesis, prevention, and treatment. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2017; 5 (4): 918–27.
35. Galitskaya M.A., Kurbacheva O.M. The modern view of the role of innate and adaptive immunity in bronchial asthma. *Rossiyskiy allergologicheskii zhurnal*. 2018; 15 (6): 7–17. (in Russian)
36. Galitskaya M.A., Shilovskiy I.P., Nikonova A.A., Gaisina A.R., Zhernov Y.V., Kurbacheva O.M., Khaitov M.R. Increased IL-33 expression in atopic bronchial asthma patients with confirmed viral respiratory infection. *Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol. Suppl.* 2018; 73 (S105): 298.
37. Lüthi A.U., Cullen S.P., McNeela E.A., Duriez P.J., Afonina I.S., Sheridan C., Brumatti G., Taylor R.C., Kersse K., Vandenabeele P., Lavelle E.C., Martin S.J. Suppression of interleukin-33 bioactivity through proteolysis by apoptotic caspases. *Immunity*. 2009; 31 (1): 84–98.
38. 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): 1673–8.
39. 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.
40. Haenuki Y., Matsushita K., Futatsugi-Yumikura S., Ishii K.J., Kawagoe T., Imoto Y., Fujieda S., Yasuda M., Hisa Y., Akira S., Nakanishi K., Yoshimoto T. A critical role of IL-33 in experimental allergic rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 130 (1): 184–94.e11.
41. Huang R., Mao W., Wang G., et al. Synergistic relationship between TSLP and IL-33/ST2 signaling pathways in allergic rhinitis and the effects of hypoxia. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2020; 10 (4): 511–20. DOI: <https://doi.org/10.1002/alr.22504>
42. Sakashita M., Yoshimoto T., Hirota T., Harada M., Okubo K., Osawa Y., Fujieda S., Nakamura Y., Yasuda K., Nakanishi K., Tamari M. Association of serum interleukin-33 level and the interleukin-33 genetic variant with Japanese cedar pollinosis. *Clin. Exp. Allergy*. 2008; 38 (12): 1875–81.
43. Khaitov M.R., Akimov V.S. Genetic predisposition to the development of bronchial asthma and atopy. Approaches to identifying new genes associated with the development of bronchial asthma and atopy. *Rossiyskiy allergologicheskii zhurnal*. 2004; (3): 67–74. (in Russian)
44. Liew F.Y., Girard J.-P., Turnquist H.R. Interleukin-33 in health and disease. *Nat. Rev. Immunol.* 2016; 16 (11): 676–89.
45. Korppi M., Teräsjarvi J., Lauhkonen E., Huhtala H., Nuolivilta K., He Q. IL33 rs1342326 gene variation is associated with allergic rhinitis at school age after infant bronchiolitis. *Acta Paediatr.* 2020; 109 (10): 2112–6.
46. Waage J., Standl M., Curtin J.A., Jessen L.E., Thorsen J., Tian C., Schoettler N., Flores C., Abdellaoui A., Ahluwalia T.S., Alves A.C., Amaral A.F.S., Antó J.M., Arnold A., Barreto-Luis A., Baurecht H., van Beijsterveldt C.E.M., Bleecker E.R., Bonás-Guarch S., Boomsma D.I., Brix S., Bunyavanich S., Burchard E.G., Chen Z., Curjuric I., Custovic A., den Dekker H.T., Dharmage S.C., Dmitrieva J., Duijts L., Ege M.J., Gauderman W.J., Georges M., Gieger C., Gilliland F., Granell R., Gui H., Hansen T., Heinrich J., Henderson J., Hernandez-Pacheco N., Holt P., Imboden M., Jaddoe V.W.V., Jarvelin M.-R., Jarvis D.L., Jensen K.K., Jónsdóttir I., Kabesch M., Kaprio J., Kumar A., Lee Y.-A., Levin A.M., Li X., Lorenzo-Diaz F., Melén E., Mercader J.M., Meyers D.A., Myers R., Nicolae D.L., Nohr E.A., Palviainen T., Paternoster L., Pennell C.E., Pershagen G., Pino-Yanes M., Probst-Hensch N.M., Rüschenhoff F., Simpson A., Stefansson K., Sunyer J., Sveinbjornsson G., Thiering E., Thompson P.J., Torrent M., Torrents D., Tung J.Y., Wang C.A., Weidinger S., Weiss S., Willemsen G., Williams L.K., Ober C., Hinds D.A., Ferreira M.A., Bisgaard H., Strachan D.P., Bonnelykke K.; 23andMe Research Team, AAGC collaborators. Genome-wide association and HLA fine-mapping studies identify risk loci and genetic pathways underlying allergic rhinitis. *Nat. Genet.* 2018; 50 (8): 1072–80.
47. Gao Y., Li J., Zhang Y., Zhang L. Replication study of susceptibility variants associated with allergic rhinitis and allergy in Han Chinese. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2020; 16: 13.
48. Schröder P.C., Casaca V.I., Illi S., Schieck M., Michel S., Böck A., Roduit C., Frei R., Lluís A., Genuneit J., Pfefferle P., Roponen M., Weber J., Braun-Fahrlander C., Riedler J., Lauener R., Vuitton D.A., Dalphin J.-C., Pekkanen J., von Mutius E., Kabesch M., Schaub B.; PASTURE Study group. IL-33 polymorphisms are associated with increased risk of hay fever and reduced regulatory T cells in a birth cohort. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2016; 27 (7): 687–95.
49. Solelhac G., Charpin D. Management of allergic rhinitis. *F1000Prime Rep.* 2014; 6: 94.
50. Bernstein J.A. Evaluating the effectiveness of medications in the treatment of allergic rhinitis. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2010; 105 (2): 189.
51. Demoly P., Bousquet P.J., Mesbah K., Bousquet J., Devillier P. Visual analogue scale in patients treated for allergic rhinitis: an observational prospective study in primary care: asthma and rhinitis. *Clin. Exp. Allergy*. 2013; 43 (8): 881–8.
52. Valovirta E., Myrseth S.-E., Palkonen S. The voice of the patients: allergic rhinitis is not a trivial disease. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 8 (1): 1–9.
53. Rondon C., Campo P., Eguluz-Gracia I., Plaza C., Bogas G., Galindo P., Mayorga C., Torres M.J. Local allergic rhinitis is an independent rhinitis phenotype: the results of a 10-year follow-up study. *Allergy*. 2018; 73 (2): 470–8.
54. Jakalski M., Bozek A., Canonica G.W. Responders and nonresponders to pharmacotherapy and allergen immunotherapy. *Hum. Vaccines Immunother.* 2019; 15 (12): 2896–902.
55. Klimek L., Sperl A., Becker S., Mösges R., Tomazic P.V. Current therapeutic strategies for allergic rhinitis. *Expert Opin. Pharmacother.* 2019; 20 (1): 83–9.
56. Issahaku A.R., Agoni C., Soremekun O.S., Kubi P.A., Kumi R.O., Olotu F.A., Soliman M.E.S. Same target, different therapeutic outcomes: the case of CAY10471 and fexipiprant on CRTh2 receptor in treatment of allergic rhinitis and asthma. *Comb. Chem. High Throughput Screen.* 2019; 22 (8): 521–33.
57. Yang J., Zhong W., Xue K., Wang Z. Epigenetic changes: an emerging potential pharmacological target in allergic rhinitis. *Int. Immunopharmacol.* 2019; 71: 76–83.
58. Steelant B., Wawrzyniak P., Martens K., Jonckheere A.-C., Pugin B., Schrijvers R., Bullens D.M., Vanoirbeek 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): 1242–53.e7.
59. Chen Y.-L., Gutowska-Owsiak D., Hardman C.S., Westmoreland M., MacKenzie T., Cifuentes L., Waithe D., Lloyd-Lavery A., Marquette A., Londei M., Ogg G. Proof-of-concept clinical trial of etokimab shows a key role for IL-33 in atopic dermatitis pathogenesis. *Sci. Transl. Med.* 2019; 11 (515): eaax2945.

Сведения об авторах

Гусниев Садик Абдурагимович – мл. науч. сотр. лаборатории клинической морфологии ФГБНУ «НИИ морфологии человека» Минобрнауки России, Москва, Российская Федерация
E-mail: sadyk.gusniev@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-5664-2964>

Польнер Сергей Александрович – д-р мед. наук, ведущ. науч. сотр. отделения бронхиальной астмы ФГБУ «ГНИИ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, Российская Федерация
E-mail: sapolner@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0003-3835-0543>

Authors' information

Sadyk A. Gusniev – Junior Researcher of the Laboratory of Clinical Morphology of the RIHM, MSHE of Russia, Moscow, Russian Federation
E-mail: sadyk.gusniev@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-5664-2964>

Sergey A. Polner – MD, Leader Researcher of the Department of Bronchial Asthma, NRC Institute of Immunology, FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation
E-mail: sapolner@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0003-3835-0543>

Михалева Людмила Михайловна – д-р мед. наук, проф., директор ФГБНУ «НИИ морфологии человека» Минобрнауки России, Москва, Российская Федерация
E-mail: mikhalevalm@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0003-2052-914X>

Ильина Наталья Ивановна – д-р мед. наук, проф., зам. директора по клинической работе, главный врач ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, Российская Федерация
E-mail: instimmun@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-3556-969X>

Есакова Антонина Павловна – ассистент кафедры генетики лечебного факультета ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Российская Федерация
E-mail: a.yesakova@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-4756-0342>

Шиловский Игорь Петрович – д-р биол. наук, зам. директора по науке и инновациям, зав. лабораторией противовирусного иммунитета ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, Российская Федерация
E-mail: ip.shilovsky@nrcii.ru
<https://orcid.org/0000-0001-5343-4230>

Курбачева Оксана Михайловна – д-р мед. наук, проф., зав. отделением бронхиальной астмы ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, Российская Федерация
E-mail: kurbacheva@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-3250-0694>

Хайтов Муса Рахимович – член-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., директор ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, Российская Федерация
E-mail: mr.khaitov@nrcii.ru
<https://orcid.org/0000-0003-4961-9640>

Lyudmila M. Mikhaleva – MD, Prof., Director of RIHM, MSHE of Russia, Moscow, Russian Federation
E-mail: mikhalevalm@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0003-2052-914X>

Natalia I. Ilyina – MD, Prof., Deputy Director for Clinical Work, Chief Physician, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation
E-mail: instimmun@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-3556-969X>

Antonina P. Esakova – Assistant of the Department of Genetics, Medical Faculty, MSUMD named after A.I. Evdokimov, MOH of Russia, Moscow, Russian Federation
E-mail: a.yesakova@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-4756-0342>

Igor P. Shilovskiy – Dr.Sci, PhD, Deputy Director for Science and Innovations, Head of the Laboratory of Antiviral Immunity, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation
E-mail: ip.shilovsky@nrcii.ru
<https://orcid.org/0000-0001-5343-4230>

Oksana M. Kurbacheva – MD, Prof., Head of the Dep. of Bronchial Asthma, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation
E-mail: kurbacheva@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-3250-0694>

Musa R. Khaitov – Corr. Member of RAS, MD, Prof., Director of NRC Institute of Immunology FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation
E-mail: mr.khaitov@nrcii.ru
<https://orcid.org/0000-0003-4961-9640>