

УДК: 616.211-002-056.43:611.018.53

DOI: 10.14427/jipai.2025.2.19

Клетки крови лейкоцитарного ряда в развитии воспалительного ответа на аллерген при аллергическом рините

А.Д. Таганович¹, А.Г. Кадушкин¹, Т.В. Миронова¹, В.В. Макаревич¹, И.П. Шиловский²,
М.Р. Хаитов²

¹ УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск

² ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства, Москва

Leukocyte blood cells in the development of an inflammatory response to an allergen in allergic rhinitis

A.D. Tahanovich¹, A.G. Kadushkin¹, T.V. Mironova¹, V.V. Makarevich¹, I.P. Shilovskiy²,
M.R. Khaitov²

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² National Research Center – Institute of Immunology of the Federal Medical-Biological Agency, Moscow, Russia

Аннотация

В статье обобщены имеющиеся сведения о метаболическом и функциональном изменении Т-клеток, врождённых лимфоидных клеток, В-клеток, естественных киллеров, моноцитов, дендритных клеток, нейтрофильных, эозинофильных и базофильных лейкоцитов в крови пациентов, страдающих аллергическим ринитом, под действием аллергена и аллергенспецифической иммунотерапии. Сделана попытка представить их совокупное участие в патогенезе этого заболевания, обосновываются перспективы их изучения для раскрытия патогенеза аллергического ринита и оценки эффективности проводимого лечения.

Ключевые слова

Аллергический ринит, Т-клетки, В-клетки, дендритные клетки, нейтрофилы, интерлейкины, аллерген-специфическая иммунотерапия.

Аллергический ринит (АР) сопровождается воспалением слизистой оболочки носа в результате повторного воздействия аэроаллергена у восприимчивых пациентов [1]. В общем плане последовательность событий выглядит следующим образом. Вначале аллерген вызывает рост концентрации специфического к нему иммуноглобулина Е (IgE), который, в свою очередь, при взаимодействии с аллергеном активирует тучные клетки и стимулирует секрецию ими биогенно-

Summary

The article summarizes available data on metabolic and functional changes in T cells, innate lymphoid cells, B cells, natural killer cells, monocytes, dendritic cells, neutrophils, eosinophils and basophils in the blood of patients suffering from allergic rhinitis under the influence of an allergen and allergen-specific immunotherapy. An attempt has been made to present their combined participation in the pathogenesis of this disease, substantiating the prospects for their study for revealing the pathogenesis of allergic rhinitis and assessing the effectiveness of the treatment.

Keywords

Allergic rhinitis, T-cells, B-cells, dendritic cells, neutrophils, interleukins, allergen-specific immunotherapy.

го амина – гистамина. Вторично или в ответ на это иммунокомпетентные клетки наращивают образование хемокинов, белков и пептидов, вызывающих целенаправленное передвижение из крови, лимфатических узлов в очаг воспаления других эффекторных клеток. Там они могут пролиферировать и активно высвобождать новые медиаторы, подобные лейкотриенам (ЛТ), молекулам адгезии, которые поддерживают воспалительную реакцию [2-4]. Из этого вытекает

важное обстоятельство. Оно заключается в том, что местное воспаление носа при воздействии аллергена вызывает системный воспалительный ответ [5]. Возникает вопрос, являются ли изменения в количестве циркулирующих клеток крови и их функциональной активности показателем аллергической воспалительной реакции носа? В данной работе мы обобщили имеющиеся сведения о метаболическом и функциональном изменении клеток крови пациентов, страдающих АР, под действием аллергена и аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) с тем, чтобы обосновать перспективы их изучения для раскрытия патогенеза и оценки эффективности проводимого лечения.

Т-клетки

Т-хелперные клетки рассматривают в качестве основного участника аллергического воспаления дыхательных путей. Имея в своём составе трансмембранный гликопротеин CD4, они производят целую серию цитокинов, специфических поверхностных молекул-рецепторов. Благодаря этому арсеналу они приобретают способность проникать в различные органы и ткани. Там, по сути, они приобретают функциональную поляризацию и участвуют в реакции на аллерген, формирующей сенсibilизацию или защиту от неё [6]. Так, превращение CD4+ Т-клеток (Th0) в фенотип Th1 происходит под влиянием интерлейкина 12 (IL-12) и интерферона γ (IFN- γ). Вместе с тем в лаважной жидкости носа пациентов с АР обнаружены более низкая концентрация Th1 и продукция этими клетками IFN- γ по сравнению с контрольной группой [7]. А в культивируемых клетках крови пациентов с сезонным АР, сенсibilизированных пылью, отмечается повышенная продукция IL-4 и сниженная – IFN- γ , что позволяет предположить изменение концентрационного равновесия клеток Th1/Th2 при этом заболевании [8].

Считается, что именно IL-4 совместно с IL-5 и IL-13 принадлежит ключевое значение в формировании Т2 воспалительной реакции. Другими участниками такого превращения являются цитокины поврежденного эпителия: тимический стромальный лимфопоэтин (TSLP), IL-25 и IL-33. Именно они обеспечивают молекулярные события, которые приводят к активации эозинофилов, высвобождению из тучных клеток гистамина и ЛТ, повышенному синтезу и секреции В-клетками IgE.

Вместе с тем, Th2, нарабатывая свои цитокины, подавляют дифференцировку Th1-клеток. Быть может, поэтому в слизистой оболочке носа у пациентов с АР наблюдалось сезонное сни-

жение величины отношения Th1/Th2 и отношения регуляторных Т-лимфоцитов (Treg) к Th2 [9]. В носовой жидкости у пациентов с АР, сенсibilизированных к оливкам, было обнаружено относительное преобладание профиля Th2-цитокинов, за исключением уровня IL-4, по сравнению со здоровыми людьми [7]. В крови пациентов с АР, сенсibilизированных пылью злаковых трав, количество Th2-клеток увеличивается, а под влиянием АСИТ – снижается [10].

Клетки, принадлежащие к субпопуляции Th9, продуцируют IL-9, IL-10 и IL-21 и связаны с поддержанием жизнеспособности эозинофилов во время аллергического воспаления дыхательных путей. В слизистой оболочке носа мышей с экспериментальным АР обнаружен увеличенный процент этих клеток, а в них – повышенная концентрация белкового фактора – участника транскрипции (синтеза мРНК для IL-9) и уровня этого белка. При этом интраназальное введение антител к IL-9 приводило к снижению инфильтрации слизистой оболочки носа эозинофилами [11]. Исследование, проведённое в Китае, позволило выявить у пациентов с АР более высокую долю Th9 в крови по сравнению с контрольной группой. У них же отмечена корреляция уровня IL-9 с количеством циркулирующих в кровотоке эозинофилов и клиническими симптомами заболевания [12].

Наряду с такими данными, сообщается об отсутствии различий относительного количества Th9 у пациентов с АР, сенсibilизированных клещами домашней пыли, и лицами, включёнными в контрольную группу [13]. Но чуть позже появились сведения о том, что АСИТ у таких пациентов позволила снизить относительное количество Th2, Th9 и Th17 и увеличить – Treg и Th1, как и концентрацию цитокинов, образованных в этих клетках [14].

Продукцию Th17 стимулируют трансформирующий фактор роста β 1 (TGF- β 1), IL-6 и IL-21. Сами же клетки синтезируют и секретируют IL-17A, IL-17F, IL-22 и IL-26, а также IL-6 и IL-21. Появились сведения, что IL-17 напрямую способствует привлечению нейтрофилов и опосредованно поддерживает их пролиферацию посредством продукции гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF). В эксперименте на мышинной модели АР, введение антител, нейтрализующих IL-17, привело к снижению уровня Th2- и Th17-цитокинов в крови и меньшей инфильтрации слизистой оболочки носа эозинофилами и нейтрофилами [11]. Этот факт заслуживает внимания, так как у пациентов с АР

отмечены повышенные по сравнению с контрольной группой уровень IL-17A в сыворотке крови и относительное количество циркулирующих в крови Th17-клеток [13,15,16]. После успешной АСИТ количество циркулирующих Th17-клеток снижалось [14]. Стоит отметить, что в отличие от этих данных, по результатам более позднего исследования авторы не наблюдали количественных и функциональных изменений Th17-клеток у пациентов с АР во время сезона пыльцы [17].

Т-фолликулярные хелперы (Tfh) как одна из субпопуляций CD4+ Т-хелперов, осуществляющая контроль антигенспецифического В-клеточного иммунитета, и их основной эффекторный цитокин IL-21 способствуют образованию В-клеток памяти и переключению класса изотипов в клетках плазмы крови. Tfh-клетки продуцировали IL-4 и индуцировали эффекторные реакции Th2-клеток после воздействия аллергена у пациентов с аллергией к клещам домашней пыли. В дальнейшем было показано, что функционирование Th2-клеток нарушается в отсутствие Tfh-клеток [18]. Оказалось, что Tfh-лимфоциты, продуцирующие IL-4, являются предшественниками Th2-клеток при заболевании дыхательных путей, вызванном аллергией к клещам домашней пыли [19]. Данное наблюдение указывает на их роль в качестве резервуаров Th-клеток памяти во вторичных лимфоидных органах, поставляющих новые эффекторные клетки после контакта с аллергеном [20]. Продemonстрировано, что уровень циркулирующих в кровотоке Tfh-клеток у пациентов с АР снижен [21], хотя по другим данным он не отличался от уровня у здоровых людей [22].

Treg-клетки секретируют TGF- β 1 и IL-10. Одновременно они ингибируют продукцию IL-4, IL-5, IL-9 и IL-13, подавляя активацию Th2. Этим их иммуномодуляторное действие не ограничивается. Они также замедляют миграцию эффекторных Т-клеток к месту воспаления и стимулируют В-клетки к синтезу и секреции IgG4. В носовой жидкости пациентов с АР обнаружена сниженная концентрация Treg-клеток и TGF- β по сравнению с лицами контрольной группы [7], в то время как концентрация IL-10, образованного Treg-клетками, была выше до начала АСИТ, чем после неё. Доля Treg-клеток в крови не отличалась у здоровых людей и у пациентов с АР вне воздействия аллергена [23], и увеличивалась в слизистой оболочке носа после воздействия аллергена [24]. В другом исследовании описано более высокое количество циркулирующих Treg-клеток у пациентов с АР по сравнению с

контрольной группой, включавшей здоровых людей. В том же исследовании относительное количество Treg-клеток оставалось неизменным спустя 1 год после АСИТ по сравнению с исходными значениями [25].

Tr1-клетки, экспрессирующие FoxP3 и IL-10, обычно связаны с иммунитетом к опухолям и иммунной толерантностью после трансплантации органов [26]. Их относительное количество было снижено в крови пациентов с АР по сравнению со здоровыми людьми. Выявлена обратная корреляционная связь такого снижения с выраженностью симптомов заболевания [27].

Способностью продуцировать провоспалительные цитокины (IL-4 и IL-5) в ответ на аллерген также обладают так называемые «наивные CD8+ цитотоксические Т-лимфоциты» (Tc). Кроме того, они известны в качестве стимуляторов В-лимфоцитов, продуцирующих IgE [28,29]. Предполагается участие CD8+ Т-лимфоцитов в формировании воспалительной реакции у пациентов с атипичным АР [31]. Косвенным аргументом может служить наблюдавшееся снижение той субпопуляции Tc, которая продуцировала IL-4 после АСИТ у таких пациентов [30]. Однако этому противоречат данные исследований о снижении количества Tc в крови при аллергических заболеваниях дыхательных путей (бронхиальная астма, АР), в частности тех клеток, которые имеют повышенную способность к секреции гранул, содержащих перфорин [32–34].

В литературе встречаются указания на то, что изменение субпопуляций Т-лимфоцитов в слизистой оболочке носа у пациентов с АР не отражают их изменения в крови [35,36]. Однако вышеуказанные исследования характеризуются различиями их дизайна и гетерогенностью условий воздействия аллергенов, что даёт основание усомниться в корректности сделанных выводов.

Врождённые лимфоидные клетки

В формировании иммунного ответа при аллергических заболеваниях принимают участие лимфоциты, которые не синтезируют поверхностные маркеры Т- или В-клеток. Это так называемые врождённые лимфоидные клетки (Innate Lymphoid Cells, англ., ILC). Экспрессия молекул гистосовместимости (МНС) II класса и котикулирующих сигналов предполагает роль таких клеток в активации Th-лимфоцитов за счёт презентации антигена [20]. ILC 2-го типа (ILC2) секретируют IL-5, IL-9 и IL-13. Полагают, что аллерген стимулирует на поверхности дыхательных путей секрецию эпителиальными клетками IL-25,

IL-33 и TSLP, которые, в свою очередь, совместно с Th2-клетками и Т-клетками памяти стимулируют секрецию цитокинов из ILC2-клеток, тем самым вызывая ответную воспалительную реакцию [37]. В частности, было показано, как ILC2 секретируют IL-5 и IL-13 в присутствии IL-2, IL-7 или TSLP. Причём это происходило даже без контакта клеток с антигеном, если в среде культивирования находились IL-33 или IL-25.

В результате стимуляции эйкозаноидами – Cys-лейкотриеном и простагландином D2 – ILC2-клетки продуцируют цитокины – участники иммунного ответа 2-го типа. Это способствует привлечению эозинофилов в дыхательные пути и гиперсекреции слизи [38]. У пациентов с АР обнаружена повышенная концентрация ILC2-клеток в тканях носа, которая имела корреляционную связь с выраженностью заболевания [39]. Немногим позже появилось сообщение о наблюдавшемся накоплении ILC2-клеток в слизистой оболочке носа при АР после воздействия аллергена. Аналогичные результаты были получены вне сезона аллергии у пациентов с повышенным уровнем IgE и эозинофилов в слизистой дыхательных путей [40].

Относительное количество ILC2-клеток в крови было повышенным через 4 часа после воздействия аллергена у пациентов с АР, сенсibilизированных к кошкам. Причём увеличивалась та популяция ILC2-клеток в крови, клетки которой экспрессируют CD84 [41]. В другом исследовании сообщают об увеличенном уровне ILC2-клеток в крови при АР во время сезона пыльцы по сравнению с пациентами, страдающими АР после АСИТ, а также по сравнению с так называемыми «неатопическими» пациентами, у которых ответ на аллергию отмечался только в носу [42]. Интересно, что подъём уровня циркулирующих в крови ILC2-клеток был отмечен у пациентов, сенсibilизированных к клещам домашней пыли, но не наблюдался у пациентов с АР, сенсibilизированных полынью [43]. Вне сезона аллергенов относительное количество ILC2-клеток в крови пациентов с АР не отличалось от их уровня у здоровых людей [44].

Приведённые наблюдения подтверждают участие ILC2-клеток в патогенезе АР. Их концентрация в крови увеличивается при воздействии аллергена и, возможно, зависит от его типа.

В-клетки

В-лимфоциты активируются при взаимодействии антигена с Т-клетками. Будучи активированными, они синтезируют IL-2, способствуя

дифференцировке Th2-лимфоцитов [45]. При АР В-клетки слизистой носа могут вырабатывать IgE в ответ на стимуляцию аллергеном [46,47]. IgE также связывается с низкоаффинными рецепторами FcεRII, экспрессируемыми в В-клетках, что дополнительно повышает синтез IgE. Имеются данные о том, что IL-21, связываясь с В-клетками при АР, оказывает регуляторное влияние на уровень IgE [48].

В крови пациентов с АР, сенсibilизированных пылью, часть аллерген-специфических В-клеток демонстрировала адаптивный ответ, присущий В-клеткам памяти, что делает их потенциальными источниками аллерген-специфического IgE при последующем воздействии аллергена [49]. У пациентов с АР после АСИТ было обнаружено снижение доли IgE+ В-клеток, однако связь уровня IgE+ В-клеток в крови с уровнем циркулирующего там IgE отсутствовала [50]. Предполагается, что при АР В-клетки перемещаются из крови в слизистую оболочку носа и там дифференцируются в IgE+ В-клетки. Причём это существенно не влияет на общее количество В-лимфоцитов в крови [51].

Естественные клетки-киллеры (НК)

Важная роль НК-клеток в аллергическом воспалении заключается в том, что они совместно с дендритными клетками (ДК) обеспечивают отбор антиген-презентирующих клеток. Среди натуральных клеток-киллеров различают NK1, которые секретируют IFN-γ [52], и NK2, секретирующие IL-4, IL-5 и IL-13. Были получены аргументы, свидетельствующие о том, что популяция NK2 участвует в аллергической воспалительной реакции при АР. Так, в крови пациентов с atopическим АР обнаружен более высокий процент NK2 по сравнению с пациентами без atopии, в то время как процент NK1-клеток не изменялся. При этом имелась корреляционная связь увеличения относительного количества NK2-клеток с повышенным уровнем IgE в плазме крови [53].

Моноциты

В крови в зависимости от экспрессии поверхностных рецепторов различают классические (CD14++CD16–), промежуточные (CD14++CD16+) и неклассические моноциты (CD14+CD16++) [54]. Классические моноциты при проникновении в ткани дифференцируются в макрофаги или ДК.

Большинство макрофагов дыхательных путей образуется путём пролиферации местных эмбриональных предшественников. Они выполняют

гомеостатические функции, и их количество остаётся неизменным после воздействия аллергена. Однако моноциты крови могут способствовать аллергическому воспалению в качестве интерстициальных макрофагов.

Используя мышиную модель АР, было показано наличие связи макрофагов лимфатических узлов с продукцией IL-4 и IgE, а также с переключением продукции иммуноглобулинов с IgG на IgE [55]. При аллергическом воспалении у человека синтез и секреция хемокинов, присутствующих Th2-клеткам, привлечённым в слизистую оболочку носа моноцитами с фенотипом CD14+, наблюдалась одновременно с накоплением там Th2-клеток и эозинофилов. Авторы предположили, что функция привлечённых моноцитов регулируется соотношением IL-4/IL-13 [56]. При этом они напрямую участвуют в продукции провоспалительных Th2-хемокинов, привлекая к месту формирования аллергенного воспаления эффекторные клетки.

Для моноцитов, выделенных из крови пациентов с атопией, была характерна повышенная продукция FcεRI (высокоаффинный IgE-рецептор). Она сочеталась с высоким уровнем IgE в сыворотке крови [57]. У пациентов с АР концентрация в крови моноцитов была более высокой по сравнению со здоровыми людьми [58]. Сообщается, что фенотипы моноцитов крови различаются у пациентов с АР, развившимся в результате сенсibilизации клещами домашней пыли, и у здоровых людей [59]. В частности, у пациентов с АР наблюдалось повышение доли субпопуляций моноцитов CD14++CD16+ и CD14+CD16++ наряду со снижением CD4+CD25^{high} Т-клеток (Treg-клеток). При этом CD14+ моноциты перемещались в слизистую оболочку носа в течение нескольких часов, а ДК накапливались в крови после нескольких дней непрерывной провокации аллергеном.

Во время сезона аллергенов на поверхности CD14+ моноцитов крови пациентов с АР обнаружена более высокая плотность молекул адгезии интегрина (CD11c) по сравнению с пациентами без симптомов и атопии. Было показано, что глюкокортикоиды истощают эти субпопуляции моноцитов, потенциально ограничивая аллергическое воспаление за счёт снижения презентации антигена [6].

Для моноцитов крови также были описаны иммуномодулирующие эффекты. У мышей эндоцитоз IgE, опосредованный моноцитами, содержащими FcεRI, вызывает снижение в сыворотке крови IgE [60]. У пациентов с АР после

проведения АСИТ увеличивалась продукция моноцитами IL-10 [61]. Кроме того, в слизистой оболочке носа у пациентов с АР было описано снижение способности Th2-цитокинов регулировать образование IL-10 моноцитами [62].

Суммируя представленную информацию, можно прийти к заключению о том, что моноциты являются источником макрофагов, привлекаемых в слизистую оболочку носа при воспалении, связанном с АР. Сообщается о качественных и количественных перестройках этих клеток как в крови, так и в слизистой носа при этом заболевании. Однако их роль в патогенезе этого заболевания пока не ясна.

Дендритные клетки

Антигенпрезентирующие ДК при аллергическом воспалении участвуют в проаллергенной активации эффекторных Т-клеток. С другой стороны, они причастны к развитию толерантности к аллергену посредством активации Treg-клеток, например, во время АСИТ. В периферической крови встречаются две основные субпопуляции ДК – это плазмацитоидные CD11c–CD123+ (пДК) и миелоидные CD11c + CD123– (мДК) клетки. ДК крови, по сравнению с тканевыми ДК, менее зрелые. Они перемещаются из крови в ткани посредством хемотаксических факторов: эпителиальных β-дефензинов, воспалительного белка макрофагов (MIP)-3α, IL-8 и др. В результате в слизистой оболочке носа в течение нескольких часов после воздействия аллергена увеличивается количество ДК. У пациентов с аллергией эпителиальные клетки могут способствовать созреванию ДК и необратимому превращению Т-лимфоцитов в Th2-клетки (индукции поляризации) путём высвобождения TSLP, IL-25 и IL-33 [63].

При сопутствующей аллергии астме на поверхности мДК повышена плотность FcεRI по сравнению с пациентами без астмы. Это событие является промежуточным звеном в формировании воспаления лёгочной ткани посредством активации Т-клеток и эозинофилов. Они способствуют местному накоплению IgE и Th2-цитокинов [64]. Кроме того, при АР после воздействия аллергена значительно увеличивается концентрация тканевых пДК, способствующих превращению наивных Т-клеток в фенотип Th2 [65] или истощению субпопуляции антигенспецифических Т-клеток путём селективного ингибирования [66].

При АР после воздействия аллергена продемонстрировано повышенное количество мДК и пДК в слизистой оболочке носа. Кроме того, было показано, что ДК в тканях и крови у таких паци-

ентов продуцируют меньше IL-10, IL-12 и IFN- α [67]. Авторы пришли к выводу, что нарушенный ответ ДК у пациентов с АР способствует поляризации Th2/Th17-клеток *in vivo*. Об этом свидетельствовало, в частности, то обстоятельство, что мДК крови пациентов с АР активировали путь IL-6/IL-17. Другое исследование показало нарушенную экспрессию костимулирующих молекул мДК, которые способствовали изменению реактивного состояния Th2-клеток, опосредованного IL-5 и IL-13 [68].

Было показано, что АСИТ способствует дифференцировке наивных Т-клеток в фенотип Treg-клеток под влиянием ДК. Последние синтезируют IL-10, принимая участие в изменении метаболизма Th1-клеток, тем самым в изменении их функционального состояния [69]. Кроме того, оказалось, что местное применение кортикостероидов подавляет продукцию дендритными клетками слизистой оболочки носа хемокинов, прерывая презентацию аллергена эффекторным Т-лимфоцитам [66].

В крови пациентов с сопутствующей аллергии астмой спустя 24 часа после воздействия аллергена отмечена сниженная концентрация мДК и в меньшей степени – пДК [70]. Причину обнаруженных количественных изменений усматривают в перемещении этих клеток в слизистую оболочку дыхательных путей [71].

Нейтрофилы

Миграция нейтрофилов при АР зависит от концентрации IL-8 в крови [79]. Если базовый уровень этого цитокина у пациентов с АР не отличается от такового у здоровых лиц, то после воздействия аллергена он значительно увеличивается [72]. Увеличение концентрации IL-6 в крови после воздействия аллергена было связано с перемещением нейтрофилов у пациентов с АР [40]. Предполагается, что IL-17, синтезированный Th17-клетками, также связан с перемещением нейтрофилов при АР за счёт продукции IL-8 и хемокина CXCL1/GRO α фибробластами дыхательных путей.

В нейтрофилах образуются биологически активные соединения, которые опосредуют воспаление дыхательных путей. К ним относятся матриксная металлопротеиназа-9 (MMP-9), нейтрофильная эластаза, α -дефензин, TGF- β 1 и активные формы кислорода (АФК). Они поддерживают миграцию эозинофилов и участвуют в первом контакте предшественников антигенспецифических Т-клеток с антигеном (праймирование Т-клеток) [73]. Длительное высвобождение

нейтрофильной эластазы и свободных радикалов повреждает эпителий и, скорее всего, ответственно за вазомоторные симптомы, характерные для АР. Кроме того, изменение генерации АФК нейтрофилами крови способно индуцировать дисбаланс оксидантов и антиоксидантов, также приводящий к повреждению тканей [72].

Цитологическое исследование носа, проведённое у 468 пациентов с АР, показало, что в 14,3% случаев среди клеток воспалительного ответа преобладали нейтрофилы ($\geq 90\%$), а в 23,9% всех случаев имела место смешанная популяция эозинофилов и нейтрофилов ($10\% \leq$ эозинофилов $< 50\%$) [74]. В носовой жидкости пациентов с АР обычно выявляется более высокое количество нейтрофилов, чем у здоровых людей [40].

При воздействии аллергена на пациентов с интермиттирующим (прерывистым, сезонным) АР, особенно на раннем этапе развития иммунного ответа, нейтрофилы накапливаются в слизистой оболочке носа. Через 1 час после провокации аллергеном отмечается положительная корреляционная связь количества нейтрофилов в промывной жидкости носа и выраженности симптомов аллергического воспаления [75]. Через 30 минут и 3 часа после провокации IL-8 был продемонстрирован быстрый приток нейтрофилов в слизистую оболочку носа [76]. Воспаление слизистой оболочки носа у пациентов с АР, вызванным клещами домашней пыли, вызывало активацию нейтрофилов в крови и в позднюю фазу иммунного ответа. Об этом, в частности, свидетельствуют результаты исследования, в ходе которого через 6 часов после воздействия аллергена количество этих клеток в носовой жидкости оставалось увеличенным [75].

Накопление нейтрофилов в слизистой оболочке носа, по-видимому, частично зависит от ЛТ. Аргументом в пользу такого предположения может служить наблюдавшееся снижение числа нейтрофилов под действием монтелукаста через 30 минут и 6 часов после провокации аллергеном [77].

В крови пациентов с АР при воздействии аллергена также наблюдалось увеличенное количество нейтрофилов, особенно сегментированных [78,79]. Однако в поздней фазе, через 7 и 24 ч после воздействия аллергена, количество нейтрофилов не было увеличено [72]. Нейтрофилы из крови пациентов с АР после стимуляции кальциевым ионофором продуцировали больше ЛТ В2, чем в контрольной группе. Фагоцитарная активность нейтрофилов крови у пациентов с АР была ниже, чем у здоровых людей. Затем, через 7 и 24 часа после воздействия аллергена, она повы-

шалась. При этом возрастала и продукция АФК этими клетками [75].

Подобная динамика наводит на мысль о перемещении нейтрофилов в слизистую оболочку носа при АР, где они поддерживают привлечение эффекторных клеток к месту аллергического воспаления, вызывая повреждение тканей.

Эозинофилы

Эозинофилы являются врождёнными иммунными клетками – участниками воспаления. В их созревании, активации и функционировании большое значение принадлежит IL-5. Этот же цитокин и IL-13 необходимы для перемещения эозинофилов. При аллергическом воспалении эозинофилы способствуют пролиферации В-клеток и индукции антител, а также поляризации Th2-клеток посредством образования и секреции IL-4, IL-25 и индоламин-пиррол 2,3-диоксигеназы. Эозинофилы также взаимодействуют с ДК, индуцируя перемещение Th2-клеток посредством хемокинов, таких как CCL17/CCL22. Показано, что ILC2-клетки оказывают регуляторное влияние на эозинофилы крови посредством секреции IL-5 [39,80].

Сообщается о наблюдении у пациентов с АР существенного скопления эозинофилов в слизистой оболочке носа по сравнению со здоровыми людьми [81]. Согласно результатам другого исследования увеличенная концентрация эозинофилов в слизистой оболочке носа пациентов с АР имела место через несколько дней после воздействия аллергена. Примечательно, что воздействие плацебо на дыхательные пути у таких же пациентов не вызывало количественных изменений этих клеток [24].

После воздействия назального аллергена в верхних и нижних дыхательных путях нарастал уровень хемоаттрактанта эозинофилов – эотаксина. Наряду с этим в носовой жидкости и мокроте пациентов с АР увеличивался уровень эозинофилов и макрофагов [82,83]. Было также показано, что воздействие эотаксина вызывает эозинофилию в носовой жидкости пациентов с АР без изменения количества лимфоцитов, базофилов и макрофагов [84].

В крови пациентов с АР во время сезона аллергенов наблюдали повышенный уровень эозинофилов [85], который имел положительную корреляционную связь с выраженностью воспалительной реакции и клинической симптоматикой. Исследование пациентов с АР, сенсibilизированных к клещам домашней пыли, выявило значительное увеличение относитель-

ного количества эозинофилов через 24 ч после воздействия аллергена по сравнению с исходным уровнем [72,86]. Интересно, что гранулы эозинофилов, циркулирующих в крови таких пациентов, были в основном неповреждёнными, что навело авторов на мысль о том, что циркулирующие эозинофилы сохраняют содержимое своих гранул до тех пор, пока не попадут в периферические ткани. При этом хемотаксис эозинофилов крови и спонтанная продукция АФК существенно не отличались между пациентами с АР и здоровыми людьми [87].

Базофилы

Базофилы оснащены поверхностными рецепторами для IgE и высвобождают гистамин, липидные медиаторы и цитокины из внутриклеточных везикул при связывании IgE. На раннем этапе аллергического воспалительного ответа участие базофилов в перестройке Th2-клеток обеспечивают два пути. Одна из них – IgE-зависимая секреция IL-3, IL-4 и IL-13 после контакта с аллергеном; другая – прямая стимуляция IL-3, TSLP и IL-33, секретированными из эпителиальных клеток. В формировании поздней фазы аллергического воспалительного ответа при АР, опосредованного IgE, основная роль принадлежит LT C4 базофилов и гистамину вслед за активацией клеток IL-3, IL-5 и GM-CSF [88]. Эксперименты, проведённые на базофилах, выделенных из крови пациентов с АР и подвергнутых действию аллергена, показали, что экспрессия IL-17RB зависит от IL-3. Нарботка IL-17RB, как было показано, ингибирует апоптоз, способствуя дегрануляции базофилов, опосредованной IgE [89]. В случае сезонного АР аллерген-специфическая реактивность циркулирующих в крови базофилов подвержена циркадным колебаниям [90].

В слизистой оболочке носа пациентов с АР через 11 ч после проведения аллергенной пробы описано накопление базофилов [91,92], связанное с последующим высвобождением гистамина [91]. В другом исследовании уже через 1 ч после аллергенной пробы было обнаружено увеличение количества базофилов в слизистой оболочке носа, которое сохранялось в течение 1 недели [93]. Повышенная секреция IL-33 эпителиальными клетками носа при АР в ответ на воздействие пыльцы амброзии поддерживало накопление эозинофилов и базофилов в слизистой оболочке и продукцию хемоаттрактанта тучными клетками и базофилами, экспрессирующими FcεRI1 [94]. Кроме того, экспериментальное интраназальное введение хемокина RANTES вызывало аллерги-

ческую реакцию слизистой оболочки носа с инфильтрацией эозинофилами и базофилами [95].

Интраназальное введение аллергена вызывало активацию базофилов крови и повышенную спонтанную секрецию IL-13, что наблюдалось в течение 24 ч [4,96]. Активация базофилов крови коррелировала с аллергенспецифической фракцией IgE и была связана с клиническими симптомами во время сезона пыльцы трав [97]. Ранее было обнаружено, что лечение рекомбинантным GM-CSF увеличивает количество циркулирующих базофилов, но снижает содержание гистамина в базофилах и его высвобождение из этих клеток [98]. Стойкое подавление реакции базофилов было связано со снижением выраженности клинической симптоматики спустя годы после успешной АСИТ аллергии, индуцированной пыльцой злаковых трав [98,99]. Снижение реакции базофилов после АСИТ было подтверждено результатами другого исследования, авторы

которого пришли к заключению, что в основе наблюдавшегося явления лежит конкуренция IgG антител с аллергеном за блокирование рецепторов FcεRIIb на поверхности базофилов [100].

Совокупное участие клеток крови в формировании АР

Попытаемся суммировать приведённые данные литературы, чтобы представить общую картину участия клеток крови лейкоцитарного ряда в развитии АР. При встрече с аллергеном происходит перемещение клеток из крови к месту локальной аллергической реакции в слизистой оболочке носа (рис. 1). Нейтрофилы слизистой привлекаются к оболочке носа на ранней стадии воспалительного ответа в качестве первой линии иммунной защиты. Цитокины, продуцируемые нейтрофилами, поддерживают повреждение эпителия и нарушение нервных окончаний, вызванные аллергенами (отёк, ринорея, вазомотор-

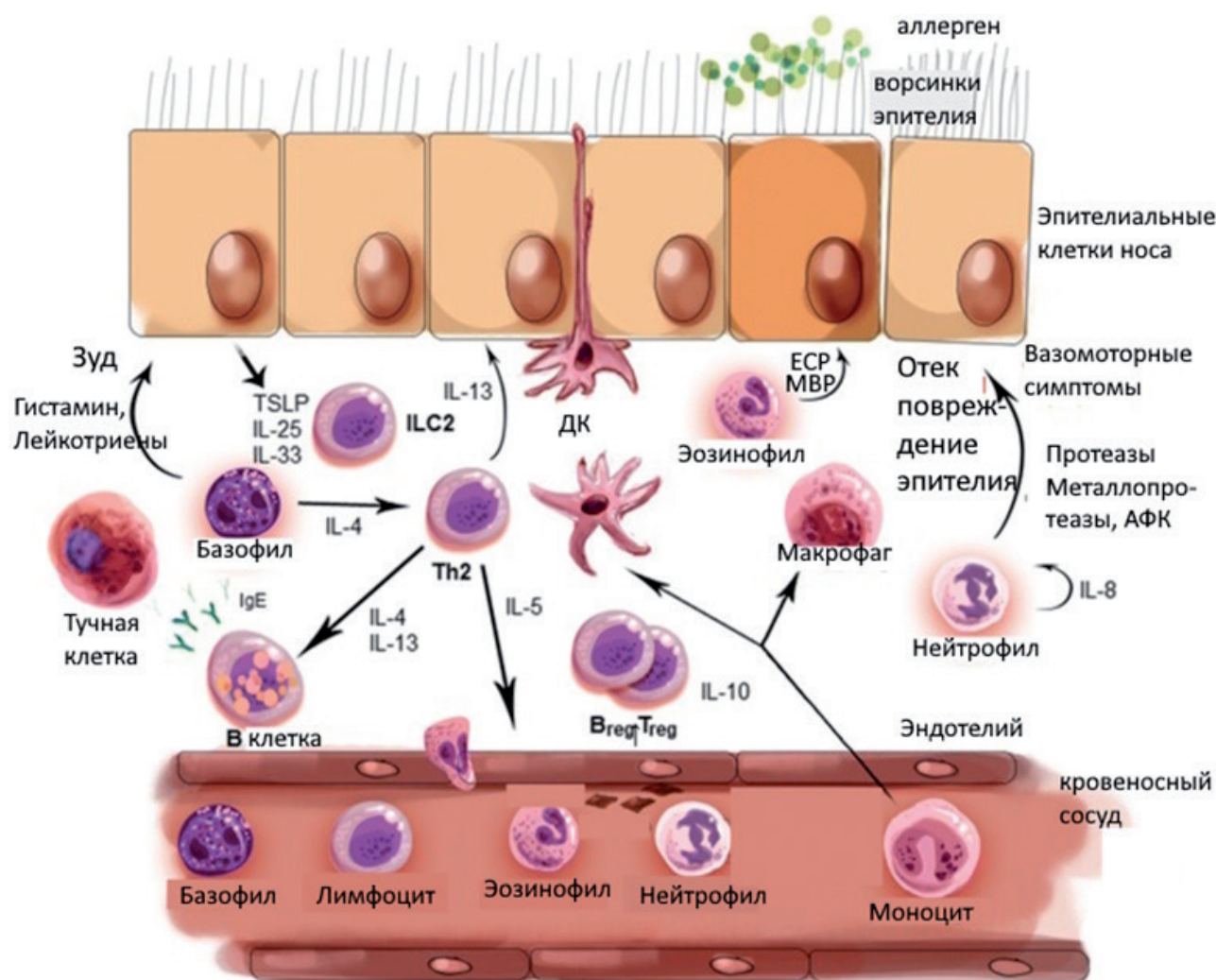


Рис. 1. Клеточная реакция на аллерген при аллергическом рините

Примечание: ECP – эозинофильный катионный белок; MBP – главный щелочной белок. Расшифровку остальных сокращений см. в тексте статьи.

ные симптомы). Определённые субпопуляции циркулирующих лимфоцитов (например, ILC2-клетки) накапливаются в слизистой оболочке носа, попадая туда под влиянием цитокинов из повреждённых эпителиальных клеток (например, TSLP, IL-25, IL-33) и Th2-цитокинов, что в дальнейшем приводит к созреванию, перемещению в ткани и поддержанию жизнеспособности эозинофилов в поздней фазе. Это способствует дальнейшему повреждению эпителия. Приток базофилов усиливает опосредованное IgE высвобождение медиаторов (гистамина, ЛТ). Тем самым они (вместе с тучными клетками) поддерживают воспаление. Моноциты крови функционально дифференцируются в ДК и тканевые макрофаги, таким образом участвуя в развитии и разрешении воспалительной реакции, опосредованной Th2-клетками. После АСИТ Breg- и Treg-клетки достигают слизистой оболочки носа и инициируют иммунный ответ посредством высвобождения IL-10 и переключения синтеза антител с класса IgE на IgG.

Таким образом, воздействие аллергена инициирует местную воспалительную реакцию, включающую привлечение клеток крови в слизистую оболочку носа. На ранней стадии нейтрофилы способствуют повреждению эпителия и нервов посредством высвобождения цитотоксических медиаторов. Повреждённые эпителиальные клетки продуцируют цитокины (в частности, TSLP, IL-25, IL-33), привлекая сюда

субпопуляции лимфоцитов, циркулирующих в крови (например, ILC2), которые накапливаются в слизистой оболочке носа и способствуют воспалительной реакции, опосредованной Th2-клетками. На поздней стадии высвобождение медиаторов из привлечённых эозинофилов и базофилов дополнительно способствует появлению симптомов АР посредством повреждения эпителия и вазомоторных изменений. Моноциты крови участвуют в развитии и завершении аллергической реакции путём дифференцировки в ДК и тканевые макрофаги.

Выводы

1. К настоящему времени имеются многочисленные доказательства участия циркулирующих клеток крови на всех этапах аллергического воспалительного ответа при АР. Вначале при воздействии аллергена у пациентов в кровотоке увеличивается количество сегментоядерных нейтрофилов. Затем в слизистой оболочке носа повышается концентрация ILC2-клеток и эозинофилов, которые поступают сюда из крови под влиянием хемокинов.
2. Наиболее выраженной связью с АСИТ обладают циркулирующие в кровотоке субпопуляции Т-клеток и соответствующие им цитокины. В частности, в случае эффективной АСИТ в крови снижается процентное содержание Th2-, Th9- и Th17-клеток и повышается доля Th1- и Treg-клеток.

Литература

1. Scarupa MD, Kaliner MA. In-Depth Review of Allergic rhinitis [Electronic resource]. Mode of access: <http://www.worldallergy.org/education-and-programs/education/allergic-disease-resource-center/professionals/in-depth-review-of-allergic-rhinitis>. Date of access: 22.01.2025.
2. Braunstahl GJ, Hellings PW. Nasobronchial interaction mechanisms in allergic airways disease. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;14:176–82.
3. Denburg JA. The origins of basophils and eosinophils in allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;102:S74–6.
4. Saini S, Bloom DC, Bieneman A, et al. Systemic effects of allergen exposure on blood basophil IL-13 secretion and FcεpsilonRIβeta. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114:768–74.
5. Hansen I, Klimek L, Mosges R, et al. Mediators of inflammation in the early and the late phase of allergic rhinitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2004;4:159–63.
6. Kratzer B, Pickl WF. Years in review: recent progress in cellular Allergology. *Int Arch Allergy Immunol*. 2016;169:1–12.
7. Kirmaz C, Ozenturk Kirgiz O, Bayrak P, et al. Effects of allergen-specific immunotherapy on functions of helper and regulatory T cells in patients with seasonal allergic rhinitis. *Eur Cytokine Netw*. 2011;22:15–23.
8. Imada M, Simons FE, Jay FT, et al. Allergen-stimulated interleukin-4 and interferon-gamma production in primary culture: responses of subjects with allergic rhinitis and normal controls. *Immunology*. 1995;85:373–80.
9. Sogut A, Yilmaz O, Kirmaz C, et al. Regulatory-T, T-helper 1, and T-helper 2 cell differentiation in nasal mucosa of allergic rhinitis with olive pollen sensitivity. *Int Arch Allergy Immunol*. 2012;157:349–53.
10. Francis JN, Lloyd CM, Sabroe I et al. T lymphocytes expressing CCR3 are increased in allergic rhinitis compared with non-allergic controls and following allergen immunotherapy. *Allergy*. 2007;62:59–65.
11. Gu ZW, Wang YX, Cao ZW. Neutralization of interleukin-17 suppresses allergic rhinitis symptoms by downregulating Th2 and Th17 responses and upregulating the Treg response. *Oncotarget*. 2017;8:22361–9.
12. Wang XQ, Hu GH, Kang HY, et al. High frequency of T helper type 9 cells in Chinese patients with allergic rhinitis. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2015;33:301–7.
13. Tang J, Xiao P, Luo X, et al. Increased IL-22 level in allergic rhinitis significantly correlates with clinical severity. *Am J Rhinol Allergy*. 2014;28:197–201.
14. Gomez E, Fernandez TD, Dona I, et al. Initial immunological changes as predictors for house dust mite immunotherapy response. *Clin Exp Allergy*. 2015;45:1542–53.

15. Xuekun H, Quintai Y, Yulian C et al. Correlation of gammadelta-T-cells, Th17 cells and IL-17 in peripheral blood of patients with allergic rhinitis. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2014;32:235–9.
16. Huang X, Chen Y, Zhang F, et al. Peripheral Th17/Treg cell-mediated immunity imbalance in allergic rhinitis patients. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2014;80:152–5.
17. Schramm A, Jasiewicz-Honkisz B, Osmenda G, et al. Th17 responses are not altered by natural exposure to seasonal allergens in pollen-sensitive patients. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2016;12:55.
18. Okubo K, Kurono Y, Ichimura K, et al. Japanese guidelines for allergic rhinitis 2017. *Allergol Int.* 2017;66:205–19.
19. Ballesteros-Tato A, Randall TD, Lund FE, et al. T follicular helper cell plasticity shapes pathogenic T helper 2 cell-mediated immunity to inhaled house dust mite. *Immunity.* 2016;44:259–73.
20. Leomicronn B. T cells in allergic asthma: key players beyond the Th2 pathway. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2017;17:43.
21. Kim AS, Doherty TA, Karta MR, et al. Regulatory B cells and T follicular helper cells are reduced in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138:1192–5. e1195.
22. Akiyama M, Suzuki K, Yamaoka K, et al. Number of circulating follicular helper 2 T cells correlates with IgG4 and Interleukin-4 levels and Plasmablast numbers in IgG4-related disease. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67:2476–81.
23. Seddiki N, Santner-Nanan B, Martinson J, et al. Expression of interleukin (IL)-2 and IL-7 receptors discriminates between human regulatory and activated T cells. *J Exp Med.* 2006; 203:1693–700.
24. Skrinio I, Scheel C, Johansen FE, et al. Experimentally induced accumulation of Foxp3(+) T cells in upper airway allergy. *Clin Exp Allergy.* 2011;41:954–62.
25. Radulovic S, Jacobson MR, Durham SR, et al. Grass pollen immunotherapy induces Foxp3-expressing CD4+ CD25+ cells in the nasal mucosa. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121:1467–72. 1472 e1461.
26. Zeng H, Zhang R, Jin B, et al. Type 1 regulatory T cells: a new mechanism of peripheral immune tolerance. *Cell Mol Immunol.* 2015;12:566–71.
27. Han D, Wang C, Lou W, et al. Allergen-specific IL-10-secreting type I T regulatory cells, but not CD4(+)CD25(+) Foxp3(+) T cells, are decreased in peripheral blood of patients with persistent allergic rhinitis. *Clin Immunol.* 2010;136:292–301.
28. Li L, Sad S, Kagi D, et al. CD8Tc1 and Tc2 cells secrete distinct cytokine patterns in vitro and in vivo but induce similar inflammatory reactions. *J Immunol.* 1997;158:4152–61.
29. Sad S, Marcotte R, Mosmann TR. Cytokine-induced differentiation of precursor mouse CD8+ T cells into cytotoxic CD8+ T cells secreting Th1 or Th2 cytokines. *Immunity.* 1995;2:271–9.
30. Gluck J, Rogala B, Rogala E, et al. Allergen immunotherapy in intermittent allergic rhinitis reduces the intracellular expression of IL-4 by CD8+ T cells. *Vaccine.* 2007;26:77–81.
31. Qiu S, Du Y, Duan X, et al. Cytotoxic T lymphocytes mediate chronic inflammation of the nasal mucosa of patients with atypical allergic rhinitis. *N Am J Med Sci.* 2011;3:378–83.
32. Bratke K, Haupt F, Kuepper M, et al. Decrease of cytotoxic T cells in allergic asthma correlates with total serum immunoglobulin E. *Allergy.* 2006;61:1351–7.
33. Kus J, Tse KS, Enarson D, et al. Lymphocyte subpopulations in patients with allergic rhinitis. *Allergy.* 1984;39:509–14.
34. Ambach A, Bonnekoh B, Gollnick H. Perforin hyperreleasability and depletion in cytotoxic T cells from patients with exacerbated atopic dermatitis and asymptomatic rhinoconjunctivitis allergica. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107:878–86.
35. Pawankar RU, Okuda M, Okubo K, et al. Lymphocyte subsets of the nasal mucosa in perennial allergic rhinitis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152:2049–58.
36. Pawankar R, Ra C. Heterogeneity of mast cells and T cells in the nasal mucosa. *J Allergy Clin Immunol.* 1996;98:S248–62.
37. Scanlon ST, McKenzie AN. The messenger between worlds: the regulation of innate and adaptive type-2 immunity by innate lymphoid cells. *Clin Exp Allergy.* 2015;45:9–20.
38. Karta MR, Broide DH, Doherty TA. Insights into group 2 innate lymphoid cells in human airway disease. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2016;16:8.
39. Ho J, Bailey M, Zaunders J, et al. Group 2 innate lymphoid cells (ILC2s) are increased in chronic rhinosinusitis with nasal polyps or eosinophilia. *Clin Exp Allergy.* 2015;45:394–403.
40. Dhariwal J, Cameron A, Trujillo-Torralbo MB, 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: 1586–96.
41. Doherty TA, Scott D, Walford HH, et al. Allergen challenge in allergic rhinitis rapidly induces increased peripheral blood type 2 innate lymphoid cells that express CD84. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 133:1203–5.
42. Lao-Araya M, Steveling E, Scadding GW, et al. Seasonal increases in peripheral innate lymphoid type 2 cells are inhibited by subcutaneous grass pollen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 134:1193–5. e1194.
43. Fan D, Wang X, Wang M, et al. Allergen-dependent differences in ILC2s frequencies in patients with allergic rhinitis. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2016;8:216–22.
44. Bartemes KR, Kephart GM, Fox SJ, et al. Enhanced innate type 2 immune response in peripheral blood from patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134:671–8. e674.
45. Leon B, Ballesteros-Tato A, Lund FE. Dendritic cells and B cells: unexpected partners in Th2 development. *J Immunol.* 2014;193:1531–7.
46. De Schryver E, Devuyst L, Derycke L, et al. Local immunoglobulin e in the nasal mucosa: clinical implications. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2015;7:321–31.
47. Cameron L, Gounni AS, Frenkiel S, et al. S epsilon S mu and S epsilon S gamma switch circles in human nasal mucosa following ex vivo allergen challenge: evidence for direct as well as sequential class switch recombination. *J Immunol.* 2003;171:3816–22.
48. Jen HY, Yang YH, Chiang BL, et al. Upregulated interleukin-21 receptor on B cells associated with the downregulation of IgE in patients with allergic rhinitis. *J Interf Cytokine Res.* 2015;35:42–8.
49. Wong KJ, Timbrell V, Xi Y, et al. IgE+ B cells are scarce, but allergen-specific B cells with a memory phenotype circulate in patients with allergic rhinitis. *Allergy.* 2015;70:420–8.
50. Henriques A, Nunes R, Loureiro G, et al. Alterations on peripheral blood B cell subsets induced by allergic rhinitis. *Inflamm Res.* 2015;64:145–9.
51. Perez-Andres M, Paiva B, Nieto WG, et al. Human peripheral blood B-cell compartments: a crossroad in B-cell traffic. *Cytometry B Clin Cytom.* 2010;78(Suppl 1):S47–60.
52. Mesdaghi M, Vodjani M, Salehi E, et al. Natural killer cells in allergic rhinitis patients and nonatopic controls. *Int Arch Allergy Immunol.* 2010;153:234–8.
53. Zhang H, Cardell LO, Bjorkander J, et al. Comprehensive profiling of peripheral immune cells and subsets in patients with intermittent allergic rhinitis compared to healthy controls and after treatment with glucocorticoids. *Inflammation.* 2013;36:821–9.
54. Ziegler-Heitbrock L. The CD14+ CD16+ blood monocytes: their role in infection and inflammation. *J Leukoc Biol.* 2007;81:584–92.
55. Hirano M, Ogita-Nakanishi H, Miyachi W, et al. Essential role of macrophages in the initiation of allergic rhinitis in mice

- sensitized intranasally once with cedar pollen: regulation of class switching of immunoglobulin in B cells by controlling interleukin-4 production in T cells of submandibular lymph nodes. *Microbiol Immunol.* 2012;56:392–405.
56. Eguiluz-Gracia I, Bosco A, Dollner R, et al. Rapid recruitment of CD14(+) monocytes in experimentally induced allergic rhinitis in human subjects. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137:1872–81. e1812.
57. Sihra BS, Kon OM, Grant JA, et al. Expression of high-affinity IgE receptors (Fc epsilon RI) on peripheral blood basophils, monocytes, and eosinophils in atopic and nonatopic subjects: relationship to total serum IgE concentrations. *J Allergy Clin Immunol.* 1997;99:699–706.
58. Melewicz FM, Zeiger RS, Mellon MH, et al. Increased peripheral blood monocytes with Fc receptors for IgE in patients with severe allergic disorders. *J Immunol.* 1981;126:1592–5.
59. Moniuszko M, Kowal K, Jeznach M, et al. Phenotypic correlations between monocytes and CD4+ T cells in allergic patients. *Int Arch Allergy Immunol.* 2013;161:131–41.
60. Greer AM, Wu N, Putnam AL, et al. Serum IgE clearance is facilitated by human Fc epsilon RI internalization. *J Clin Invest.* 2014;124:1187–98.
61. Yamanaka K, Yuta A, Kakeda M, et al. SLIT improves cedar pollinosis by restoring IL-10 production from Tr1 and monocytes approximately IL-10 productivity is critical for becoming allergic approximately. *Allergol Int.* 2011;60:45–51.
62. Luo X, Han M, Liu J, et al. Epithelial cell-derived micro RNA-146a generates interleukin-10- producing monocytes to inhibit nasal allergy. *Sci Rep.* 2015;5:15937.
63. Bellinghausen I, Brand U, Steinbrink K, et al. Inhibition of human allergic T-cell responses by IL-10-treated dendritic cells: differences from hydrocortisone-treated dendritic cells. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108:242–9.
64. Novak N, Allam JP, Betten H, et al. The role of antigen presenting cells at distinct anatomic sites: they accelerate and they slow down allergies. *Allergy.* 2004;59:5–14.
65. Jahnsen FL, Lund-Johansen F, Dunne JF, et al. Experimentally induced recruitment of plasmacytoid (CD123high) dendritic cells in human nasal allergy. *J Immunol.* 2000;165:4062–8.
66. Lambrecht BN. The dendritic cell in allergic airway diseases: a new player to the game. *Clin Exp Allergy.* 2001;31:206–18.
67. Pilette C, Jacobson MR, Ratajczak C, et al. Aberrant dendritic cell function conditions Th2-cell polarization in allergic rhinitis. *Allergy.* 2013;68:312–21.
68. Shen C, Hupin C, Froidure A, et al. Impaired ICOSL in human myeloid dendritic cells promotes Th2 responses in patients with allergic rhinitis and asthma. *Clin Exp Allergy.* 2014;44:831–41.
69. Akdis CA, Akdis M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy and immune tolerance to allergens. *World Allergy Organ J.* 2015;8:17.
70. Bratke K, Lommatzsch M, Julius P, et al. Dendritic cell subsets in human bronchoalveolar lavage fluid after segmental allergen challenge. *Thorax.* 2007;62:168–75.
71. Upham JW, Denburg JA, O'Byrne PM. Rapid response of circulating myeloid dendritic cells to inhaled allergen in asthmatic subjects. *Clin Exp Allergy.* 2002;32:818–23.
72. Lavinskiene S, Jeroch J, Malakauskas K, et al. Peripheral blood neutrophil activity during Dermatophagoides pteronyssinus-induced late-phase airway inflammation in patients with allergic rhinitis and asthma. *Inflammation.* 2012;35:1600–9.
73. Arebro J, Ekstedt S, Hjalmarsson E, et al. A possible role for neutrophils in allergic rhinitis revealed after cellular subclassification. *Sci Rep.* 2017;7:43568.
74. Chen J, Zhou Y, Zhang L, et al. Individualized treatment of allergic rhinitis according to nasal cytology. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2017;9:403–9.
75. Fransson M, Benson M, Wennergren G, et al. A role for neutrophils in intermittent allergic rhinitis. *Acta Otolaryngol.* 2004;124:616–20.
76. Bochenska-Marciniak M, Kupczyk M, Gorski P, et al. The effect of recombinant interleukin-8 on eosinophils' and neutrophils' migration in vivo and in vitro. *Allergy.* 2003;58:795–801.
77. Braidó F, Riccio AM, Rogkakou A, et al. Montelukast effects on inflammation in allergic rhinitis: a double blind placebo controlled pilot study. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2012;44:48–53.
78. Jordakieva G, Kundi M, Lemell P, et al. Sublingual house dust mite immunotherapy has no impact on decrease of circulating erythrocytes upon airway allergen challenge in allergic rhinitis. *Sci Rep.* 2017;7:2555.
79. Jordakieva G, Wallmann J, Schmutz R, et al. Peripheral erythrocytes decrease upon specific respiratory challenge with grass pollen allergen in sensitized mice and in human subjects. *PLoS One.* 2014;9:e86701.
80. Nussbaum JC, Van Dyken SJ, von Moltke J, et al. Type 2 innate lymphoid cells control eosinophil homeostasis. *Nature.* 2013;502:245–8.
81. Canonica GW, Compalati E. Minimal persistent inflammation in allergic rhinitis: implications for current treatment strategies. *Clin Exp Immunol.* 2009;158:260–71.
82. Semik-Orzech A, Barczyk A, Wiaderkiewicz R, et al. Eotaxin, but not IL-8, is increased in upper and lower airways of allergic rhinitis subjects after nasal allergen challenge. *Allergy Asthma Proc.* 2011;32:230–8.
83. Górski P, Wittczak T, Walusiak J, et al. Eotaxin but not MCP-3 induces eosinophil influx into nasal fluid in allergic patients. *Allergy.* 2002;57:519–28.
84. Hanazawa T, Antuni JD, Kharitonov SA, et al. Intranasal administration of eotaxin increases nasal eosinophils and nitric oxide in patients with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;105:58–64.
85. Ciprandi G, Vizzaccaro A, Cirillo I, et al. Nasal eosinophils display the best correlation with symptoms, pulmonary function and inflammation in allergic rhinitis. *Int Arch Allergy Immunol.* 2005;136:266–72.
86. Malm-Erfjelt M, Greiff L, Ankerst J, et al. Circulating eosinophils in asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatitis lack morphological signs of degranulation. *Clin Exp Allergy.* 2005;35:1334–40.
87. Lavinskiene S, Malakauskas K, Jeroch J, et al. Functional activity of peripheral blood eosinophils in allergen-induced late-phase airway inflammation in asthma patients. *J Inflamm (Lond).* 2015;12:25.
88. Knol EF, Mul FP, Lie WJ, et al. The role of basophils in allergic disease. *Eur Respir J Suppl.* 1996;22:126s–31s.
89. Wang H, Mobini R, Fang Y, et al. Allergen challenge of peripheral blood mononuclear cells from patients with seasonal allergic rhinitis increases IL-17RB, which regulates basophil apoptosis and degranulation. *Clin Exp Allergy.* 2010;40:1194–202.
90. Ando N, Nakamura Y, Ishimaru K, et al. Allergen-specific basophil reactivity exhibits daily variations in seasonal allergic rhinitis. *Allergy.* 2015;70:319–22.
91. Bascom R, Wachs M, Naclerio RM, et al. Basophil influx occurs after nasal antigen challenge: effects of topical corticosteroid pretreatment. *J Allergy Clin Immunol.* 1988;81:580–9.
92. Gorski P, Krakowiak A, Ruta U. Nasal and bronchial responses to flour-inhalation in subjects with occupationally induced allergy affecting the airway. *Int Arch Occup Environ Health.* 2000;73:488–97.
93. KleinJan A, McEuen AR, Dijkstra MD, et al. Basophil and eosinophil accumulation and mast cell degranulation in the nasal

mucosa of patients with hay fever after local allergen provocation. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;106:677–86.

94. Haenuki Y, Matsushita K, Futatsugi-Yumikura S, et al. A critical role of IL-33 in experimental allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130:184–94. e111.

95. Kuna P, Alam R, Ruta U, et al. RANTES induces nasal mucosal inflammation rich in eosinophils, basophils, and lymphocytes in vivo. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:873–9.

96. Shamji MH, Bellido V, Scadding GW, et al. Effector cell signature in peripheral blood following nasal allergen challenge in grass pollen allergic individuals. *Allergy.* 2015;70:171–9.

97. Zidarn M, Kosnik M, Silar M, et al. Rhinitis symptoms caused by grass pollen are associated with elevated basophile allergen

sensitivity and a larger grass-specific immunoglobulin E fraction. *Clin Exp Allergy.* 2012;42:49–57.

98. Pedersen M, Kristensen KS, Clementsen P, et al. Increased numbers of circulating basophils with decreased releasability after administration of rhG-CSF to allergic patients. *Agents Actions* 1994, 41 Spec No:C24–C25.

99. Zidarn M, Kosnik M, Silar M, et al. Sustained effect of grass pollen subcutaneous immunotherapy on suppression of allergen-specific basophil response; a real-life, nonrandomized controlled study. *Allergy.* 2015;70:547–55.

100. Shamji MH, Layhadi JA, Scadding GW, et al. Basophil expression of diamine oxidase: a novel biomarker of allergen immunotherapy response. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 135:913–21. e919.

Сведения об авторах

Таганович Анатолий Дмитриевич — д.м.н., профессор, кафедра биологической химии УО «Белорусский государственный медицинский университет», 220083, г. Минск, пр-т Дзержинского, д. 83. E-mail: taganovich@bsmu.by. ORCID: 0000-0002-0668-2888.

Кадушкин Алексей Геннадьевич — д.м.н., кафедра биологической химии УО «Белорусский государственный медицинский университет». E-mail: kadushkyn@gmail.com. ORCID: 0000-0002-1620-8477.

Миронова Татьяна Витальевна — кафедра биологической химии УО «Белорусский государственный медицинский университет». ORCID: 0009-0008-9884-1639. E-mail: tomanis@mail.ru.

Макаревич Василина Вадимовна — кафедра биологической химии УО «Белорусский государственный медицинский университет». E-mail: vasilinamkrvch@gmail.com. ORCID: 0009-0008-7623-8839.

Шиловский Игорь Петрович — д.б.н., Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства, Российская Федерация, 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24. E-mail: ip.shilovsky@nrcii.ru. ORCID: 0000-0001-5343-4230.

Хайтов Муса Рахимович, д.м.н., профессор, член-корр. РАН, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства. E-mail: mr.khaitov@nrcii.ru. ORCID: 0000-0003-4961-9640.

Поступила 10.03.2025.