

Новые возможности аллерген-специфической иммунотерапии в отношении индукции противовирусного иммунитета у пациентов с бронхиальной астмой

REV — обзорная статья

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-2-18-25>

УДК 615.375

Статья поступила 10.05.2024

Статья принята в печать 11.06.2024

Конфликт интересов:

Автор заявляет об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Максимова А. В.^{1,2}¹ *Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6, Россия*² *ООО «Институт аллергологии и клинической иммунологии» (ИАКИ), г. Москва, ул. Малая Бронная, 20, стр. 1, Россия*

Максимова Анна Владимировна — врач аллерголог-иммунолог, педиатр, к. м. н., доцент кафедры клинической иммунологии, аллергологии и адаптологии факультета непрерывного медицинского образования медицинского института Российского университета дружбы народов им. Патриса Лумумбы, ведущий специалист ООО «Институт аллергологии и клинической иммунологии» (ИАКИ), ORCID ID: 0000-0002-7964-8867, e-mail: minaeva.a.v@mail.ru.

Аннотация

Актуальность. В обзоре рассмотрены современные представления о иммуномодулирующем эффекте аллерген-специфической иммунотерапии в отношении повышения резистентности к инфекционным патогенам. Изложенная информация позволит клиницистам более осознанно подходить к процессу планирования терапии бронхиальной астмы, рассматривая аллерген-специфическую иммунотерапию не только как инструмент патогенетического лечения причинно-значимой сенсибилизации, но и как инструмент иммуномодулирующей терапии в отношении респираторных вирусных инфекций.

Цель работы: систематизация накопленного опыта с целью предоставления информации для практикующего врача.

Ключевые слова: бронхиальная астма, аллерген-специфическая иммунотерапия, IL-6, IL-33, ИФН- β , вирусная инфекция.

Для цитирования: Максимова АВ. Новые возможности аллерген-специфической иммунотерапии в отношении индукции противовирусного иммунитета у пациентов с бронхиальной астмой. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2024; 2: 18–25. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-2-18-25>

New possibilities of allergen-specific immunotherapy in relation to the induction of antiviral immunity in patients with bronchial asthma

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-2-18-25>

Received 10.05.2024

The article is accepted for publication 11.06.2024

Competing interests:

The author declares that he has no competing interests.

This study was not supported by any external sources of funding.

Anna V. Maksimova^{1,2}¹ *Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, 117198, Moscow, st. Miklouho-Maclay, 6, Russia*² *Institute of Allergy and Clinical Immunology LLC (IACI), Moscow, st. Malaya Bronnaya, 20/1, Russia*

Anna Vladimirovna Maksimova, allergist-immunologist, pediatrician, candidate of medical sciences, Associate Professor of the Department of Clinical Immunology, Allergology and Adaptology, Faculty of Continuing Medical Education, Medical Institute, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Leading specialist of the Institute of Allergy and Clinical Immunology LLC (IACI), ORCID ID: 0000-0002-7964-8867, e-mail: minaeva.a.v@mail.ru.

Для корреспонденции:

Максимова Анна Владимировна, врач аллерголог-иммунолог, педиатр, к. м. н., доцент кафедры клинической иммунологии, аллергологии и адаптологии ФНМО МИ Российского университета дружбы народов им. Патриса Лумумбы.

Адрес: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6, Россия.

E-mail: minaeva.a.v@mail.ru.

For correspondence:

Anna Vladimirovna Maksimova, allergist-immunologist, pediatrician, candidate of medical sciences, Associate Professor of the department of clinical immunology, allergology and adaptology, FNMO MI Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia.

Address: 117198, Moscow, st. Miklouho-Maclay, 6, Russia.

E-mail: minaeva.a.v@mail.ru

Annotation

Relevance. The review examines modern ideas about the immunomodulatory effect of allergen-specific immunotherapy in relation to increasing resistance to infectious pathogens. The information presented will allow clinicians to take a more conscious approach to the process of planning therapy for bronchial asthma, considering allergen-specific immunotherapy not only as a tool for pathogenetic treatment of causally significant sensitization, but also as a tool for immunomodulatory therapy against respiratory viral infections.

Purpose of the work: systematization of accumulated experience in order to provide information for the practicing physician.

Keywords: bronchial asthma, allergen-specific immunotherapy, IL-6, IL-33, IFN- β , viral infection.

For citation: Maksimova AV. New possibilities of allergen-specific immunotherapy in relation to the induction of antiviral immunity in patients with bronchial asthma. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2024; 2: 18–25. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-2-18-25>

АКТУАЛЬНОСТЬ. Хорошо известно, что подавляющее большинство обострений бронхиальной астмы (БА), особенно в педиатрической практике, провоцируется острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ). Также отмечается, что частота ОРВИ у пациентов с БА значительно выше, чем у здоровых людей [1]. Данный факт объясняется особенностями иммунного ответа при атопии, где основные изменения характеризуются преобладанием Th2 иммунного ответа и связанного с ним каскада иммунных реакций (эозинофилия и повышенная выработка IL-4, IL-5, IL-13 в ответ на триггер). Однако в последнее время все большее внимание исследователей приковано к особенностям системы интерферонов у пациентов с аллергическими заболеваниями, в частности при БА, а также к роли различных классов интерферонов в патогенезе обострений БА и к поиску новых возможностей использования рекомбинантных интерферонов в терапии и профилактике обострений БА [2].

На сегодняшний день неоднократно было продемонстрировано, что у пациентов, страдающих БА, имеются определенные особенности функционирования в системе интерферонов, которые, в первую очередь, характеризуются недостаточной секрецией противовирусного интерферона β (ИФН- β), основными продуцентами которого являются фибробласты и эпителиоидные клетки [3]. Наиболее сильными индукторами ИФН- β являются вирусные РНК, однако в условиях первоначальной ИФН-недостаточности у пациентов с БА становится понятной столь высокая частота обострений заболевания на фоне вирусной инфекции [4].

Повышенная восприимчивость к вирусным инфекциям у пациентов с БА была впервые описана Corne et al. При изучении пар, сожителей, живущих между астматиками и не астматиками,

было замечено, что как пациенты с астмой, так и не астматики сообщали об одинаковых случаях риновирусных инфекций. Тем не менее у пациентов с БА отмечалась более продолжительная симптоматика со стороны нижних дыхательных путей, а также более тяжелое течение риновирусной инфекции [5]. В более поздних исследованиях, в 2005 году, Wark et al. культивировали первичные эпителиальные клетки бронхов (НВЕС) из бронхоальвеолярных лаважей у взрослых пациентов с БА и здоровых добровольцев *ex vivo*. В дальнейшем ученые инфицировали полученные клетки риновирусом и лечили их лигандом TLR3 полиинозин: полицитидиловая кислота (poly I:C). Данная кислота является иммуностимулятором и, взаимодействуя с toll-подобным рецептором 3 (TLR3), который экспрессируется на эндосомальной мембране В-клеток, макрофагов и дендритных клеток, активно используется для имитации вирусных инфекций в клинических исследованиях [6]. Poly I:C структурно подобен двуцепочечной РНК, которая присутствует в некоторых вирусах и является «естественным» стимулятором TLR3. Таким образом, poly I:C можно считать синтетическим аналогом двуцепочечной РНК, которая является обычным инструментом научных исследований иммунной системы [7].

НВЕС от пациентов с БА, после стимуляции poly I:C, продуцировали более низкие уровни ИФН- β , имели более низкие уровни вирус-индуцированного апоптоза и более высокую риновирусную нагрузку с течением времени. Уровни провоспалительных цитокинов (IL-6) между двумя группами были одинаковыми, а клетки пациентов с БА продуцировали нормальные уровни репликации риновируса при предварительной обработке экзогенным ИФН- β . Авторы пришли к выводу, что у пациентов с БА наблюдался специфический дефицит продукции ИФН- β [2].

В более поздних исследованиях Djukanović R. et al. наглядно продемонстрировали, что вдыхание ингаляционного ИФН- β приводило к увеличению утренней пиковой скорости выдоха (ПСВ) и улучшению показателей качества жизни (АСQ-6) на фоне вирусной инфекции у пациентов с БА [8]. Еще до публикации Djukanović R. et al. отечественными исследователями была проведена работа по изучению комбинированного использования индуктора интерферона меглюмина акридоната и аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) у пациентов, страдающих сезонным аллергическим ринитом (САР).

В ходе исследования было наглядно продемонстрировано, что комбинированное применение местной иммунотерапии и сублингвальной АСИТ у пациентов с САР значительно снижает выраженность симптомов в сезон поллинозиса причинно-значимых растений, а также в разы снижает объем необходимой симптоматической терапии, повышая качество жизни пациентов [9].

Таким образом, система интерферонов в целом, а также адекватный уровень ИФН- β , в частности, играет одну из ключевых ролей в осуществлении адекватных врожденных противовирусных иммунных функций. А потенциальная роль ИФН- β в предотвращении вирусно-индуцированного обострения БА открывает новые возможности в терапии [10].

БА — заболевание полиэтиологическое, где основной причиной развития патогенетических изменений со стороны слизистой нижних дыхательных путей является предварительная сенсibilизация к различным респираторным аллергенам [11]. Очевидно, что параллельное воздействие причинно-значимых аллергенов и вирусной инфекции значительно повышают риск обострения БА [12]. Эпителий дыхательных путей обеспечивает первую линию защиты от раздражителей окружающей среды и играет важную роль в формировании врожденных и адаптивных иммунных реакций на патогены и аллергены [11]. Как вирусные инфекции, так и протеолитические аллергены, например аллергены клещей домашней пыли (КДП), вызывают повреждение эпителиальных клеток бронхов и индуцируют зависимую от toll-подобных рецепторов (TLR) активацию NF κ B в atopических дыхательных путях [13]. Это синергетическая активация распознавания образов способствует Т2-воспалению и может привести к неконтролируемому высвобождению цитокинов эпителиального про-

исхождения и тревожных сигналов, включая тимус стромальный лимфопоэтин (TSLP), IL-33, которые играют ключевую роль в развитии и поддержании аллергического воспаления на слизистых нижних дыхательных путей [14, 15].

Основу терапии БА, направленной на создание толерантности по отношению к причинно-значимому аллергену и предотвращающей ухудшение состояния, составляет АСИТ. Грамотно подобранная АСИТ, отдельно или в комбинации с базисной противовоспалительной терапией, позволяет в максимально короткие сроки добиться контролируемого течения заболевания и значительно улучшить качество жизни пациента. По данным клинических наблюдений, неоднократно отмечалось, что пациенты, получающие АСИТ, значительно реже страдают респираторными вирусными инфекциями. Так, например, Woehlk C et al. продемонстрировали, что АСИТ достоверно снижает частоту эпизодов респираторных инфекций, требующих применения антибактериальной терапии, а также частоту обострений как сезонной, так и круглогодичной БА [16].

Механизм действия АСИТ, модифицирующий течение заболевания и способствующий повышению толерантности к инфекционным триггерам, все еще не до конца изучен. Однако отдельные взаимодействия дендритных, Т-, В- и эпителиальных клеток, по-видимому, способствуют их развитию [17]. Доказанные пути развития иммунотолерантности следующие:

- 1) прямая десенсибилизация тучных клеток и базофилов;
- 2) подавление подслизистого Т2-воспаления путем индукции TGF- β и толерантных IL-10⁺ Treg;
- 3) индукция IgE-блокирующих антител IgG4 [18, 19].

Кроме того, показано, что начальная терапия вызывает широкий спектр воспалительных реакций, опосредованных IL-8, CXCL-1, CXCL-2 и IL-1 α , однако реакция на вирусные инфекции остается нераскрытой [17].

В недавних исследованиях было продемонстрировано, что у пациентов с БА, сенсibilизированных к КДП, снижена экспрессия ИФН- β , индуцированная poly I:C, по сравнению с пациентами с БА, не чувствительными к КДП [20]. Экспериментально показано, что аллергическое воспаление на фоне сенсibilизации влияет на ИФН-ответы на многих уровнях Т2-каскада: на уровне сигнально-

го белка (IL-33) [21], на уровне Т2-цитокинов (IL-4/13) [22, 23] и на уровне оси аллерген-IgE. Связь между атопией и aberrантными реакциями на вирусные инфекции дополнительно подтверждается влиянием анти-IgE-терапии (Омализумаб) на риск вирусно-индуцированных обострений БА у детей. Согласно данным исследования, связывание свободного IgE улучшало ответ ИФН- α на риновирус, что в дальнейшем ассоциировалось с меньшим количеством обострений БА [24].

Таким образом, иммуномодулирующий эффект АСИТ в отношении повышения резистентности к респираторным вирусным инфекциям может иметь аналогичный эффект, повышая толерантность эпителиальных клеток бронхов за счет повышения выработки IFN, тем самым усиливая противовирусный иммунитет [25]. Данное утверждение легло в основу рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования с участием пациентов, страдающих БА и сенсibilизированных к КДП. Согласно протоколу исследования, в течение 24 недель испытуемые получали сублингвальную аллерген-иммунотерапию (СЛИТ) таблетированными аллергенами клещей домашней пыли компании ALK (препарат «Акаризакс») (HDM-SLIT (Acarizax 12-SQ) или плацебо. В дальнейшем было проведено сравнение влияния этого лечения на реакцию *in vitro* в ответ на имитацию вирусной инфекции с помощью poly I:C в клетках бронхиального эпителия человека (HBECS) (исследование VITAL). Основной задачей исследования было изучение изменения экспрессии гена IFN- β в бронхиальных эпителиальных клетках до начала СЛИТ и спустя 24 недели лечения. В качестве вспомогательной цели оценивалось изменение экспрессии гена IFN- λ [26].

Исследование проводилось в больнице Биспберг, Копенгаген, Дания, с 1 по январь 2020 г. по 28 февраля 2022 г.

Критерии включения в исследование:

- Некурящие пациенты (18–65 лет);
- С диагностированной БА, получающие постоянную терапию ИГКС, сенсibilизированные к КДП;
- С персистирующим АР, обусловленным сенсibilизацией к КДП, среднетяжелого и тяжелого течения (согласно руководству ARIA2);
- С положительной кожной пробой с аллергенами КДП (прик-тест >3 мм) или уровнем специфических IgE $>0,7$ kUA/l.



Woehlck C. Am J Respir Crit Care Med. 2023; 207 (9): 1161–1170 [26].

* После забора клетки стимулировались poly I:C (10 μ g/ml) в течение 3 и 24 часов.

** 3 пациента досрочно завершили участие в исследовании в связи с побочными эффектами СЛИТ (n = 1), личными причинами (n = 1), беременностью (n = 1, группа плацебо).

Рис. 1. Схема дизайна исследования

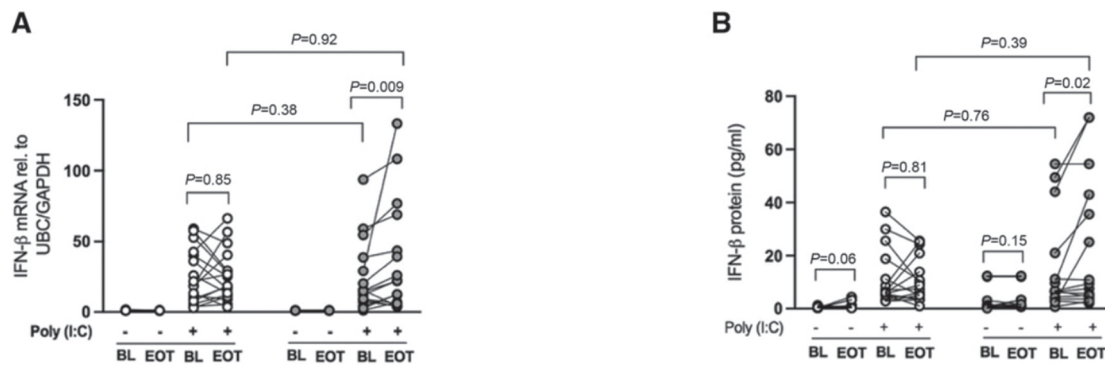
Fig. 1. Research design scheme

Критерии исключения:

- Прием пероральных ГКС в течение последних 8 недель;
- Прием антибиотиков в течение последних 6 недель;
- Прием иммуносупрессивной терапии в течение последних 3 месяцев;
- Применение препаратов крови или иммуноглобулинов в течение последних 30 дней;
- Применение моноклональных антител в течение последних 6 месяцев или 5 периодов полувыведения препарата;
- Предшествующий опыт применения АСИТ.

Схематично дизайн исследования выглядел следующим образом (рис. 1).

В результате исследования было наглядно продемонстрировано повышение уровня стимулиро-



Woehlk C, Ramu S, Sverrild A, et al. Allergen Immunotherapy Enhances Airway Epithelial Antiviral Immunity in Patients with Allergic Asthma [26].

* Повышение уровня стимулированного IFN-β (IFN I типа) относительно исходного на уровне экспрессии гена (рис. А, $P = 0,009$) и продукции белка (рис. В, $P = 0,020$).

* BL — исходный уровень, EOT — конец лечения.

Рис. 2. Уровень стимулированного IFN-β относительно исходного на фоне СЛИТ
Fig. 2. The level of stimulated IFN-β relative to the initial level on the background of AIT

ванного IFN-β (IFN I типа) относительно исходного у пациентов, получавших СЛИТ (рис. 2).

Аналогичным образом, отмечалось повышение уровня стимулированного IFN-λ (IFN III типа) относительно исходного у пациентов, получавших СЛИТ (рис. 3).

Интерфероны, в частности ИФН-β, индуцируют транскрипцию с генов, продукты которых способны подавлять репликацию вирусов и репликацию собственной ДНК клетки и, следовательно, пролиферацию клеток. Также ИФН-β

вместе с IFN-λ активирует естественные киллерные клетки (НК) к лизису вирус-инфицированных клеток [27].

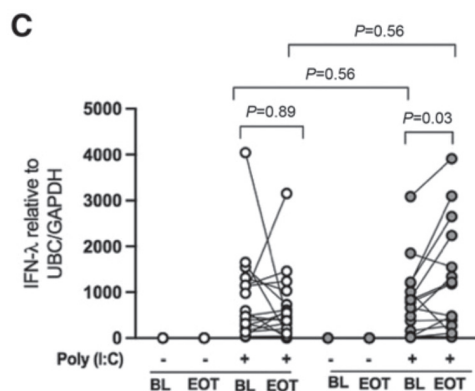
Важной функцией IFN-λ является индукция экспрессии на клетках белков МНС I и МНС II типа, тем самым способствуя представлению антигенов для Т-лимфоцитов. Кроме того, ИФН-γ, продуцируемый CD8⁺ цитотоксическими лимфоцитами, вносит свой вклад в их противовирусное действие [28].

Также отмечалась тенденция к снижению уровня стимулированного IL-33 относительно исходного у пациентов, получавших СЛИТ. При этом снижение экспрессии IL-33 было значительным при сравнении с группой контроля (рис. 4, 5).

IL-33 является мощным индуктором провоспалительных медиаторов тучных клеток и стимулирует выработку IL-6, IL-1β, TNFα, IL-8, IL-13 из тучных клеток человека, а также потенцирует патофизиологические эффекты IgE [29, 30]. Также IL-33 индуцирует дегрануляцию эозинофилов, продуцирование IL-8 и супероксидного аниона, что, в свою очередь, усиливает адгезию эозинофилов [31].

Уменьшение уровня IL-33 на фоне приема СЛИТ свидетельствует о снижении выраженности воспалительных реакций со стороны слизистых дыхательных путей, что в дальнейшем может привести к повышению резистентности в отношении причинно-значимых аллергенов и инфекционных триггеров.

Уровень продукции стимулированного IL-6 относительно исходного повышался у пациентов,

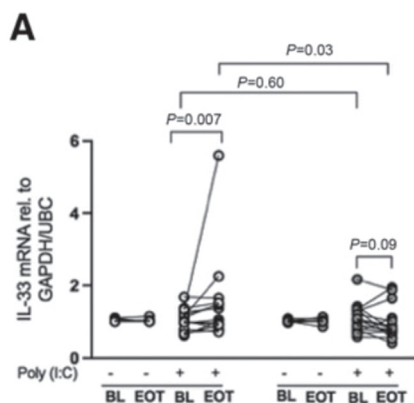


Woehlk C, Ramu S, Sverrild A, et al. Allergen Immunotherapy Enhances Airway Epithelial Antiviral Immunity in Patients with Allergic Asthma [26].

* Повышение уровня стимулированного IFN-λ (IFN III типа) относительно исходного на уровне экспрессии гена (рис. С, $P = 0,030$).

* BL — исходный уровень, EOT — конец лечения.

Рис. 3. Уровень стимулированного IFN-λ относительно исходного на фоне СЛИТ
Fig. 3. The level of stimulated IFN-λ relative to the initial one on the background of AIT



Woehlk C, Ramu S, Sverrild A, et al. Allergen Immunotherapy Enhances Airway Epithelial Antiviral Immunity in Patients with Allergic Asthma [26].

* Тенденция к снижению уровня стимулированного IL-33 относительно исходного на уровне экспрессии гена ($P = 0,090$).

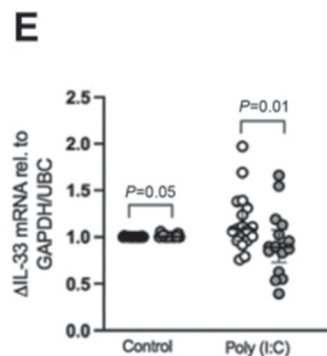
* BL — исходный уровень, EOT — конец лечения.

Рис. 4. Уровень стимулированного IL-33 относительно исходного на фоне СЛИТ

Fig. 4. The level of stimulated IL-33 relative to the initial background of AIT

получавших СЛИТ, при этом именно повышение продукции IL-6 было наиболее значительным при сравнении с группой контроля (рис. 6, 7).

IL-6 является мощным противовоспалительным цитокином, основная биологическая роль которого заключается в индукции восстановительных механизмов и активации иммунной защиты (активация и дифференцировка Т-клеток,



Woehlk C, Ramu S, Sverrild A, et al. Allergen Immunotherapy Enhances Airway Epithelial Antiviral Immunity in Patients with Allergic Asthma [26].

* Значительное изменение уровня экспрессии IL-33 при сравнении с группой контроля.

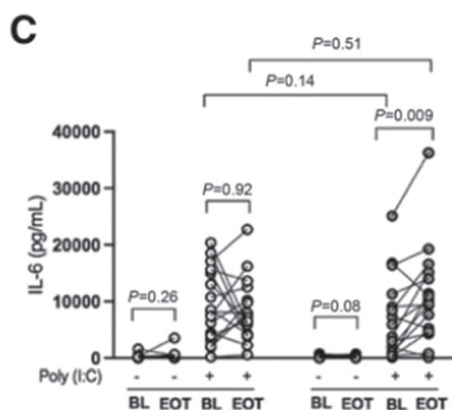
* BL — исходный уровень, EOT — конец лечения.

Рис. 5. Уровень экспрессии IL-33 на фоне стимуляции poli I:C

Fig. 5. IL-33 expression level on the background of stimulation poli I:C

созревание В-клеток, синтез С-реактивного белка в печени, усиление гемопоэза). Таким образом, увеличение его уровня в процессе проведения СЛИТ свидетельствует о повышении резистентности эпителиальных клеток в отношении инфекционных триггеров.

Данное исследование проводилось в течение короткого промежутка времени (24 недели), что



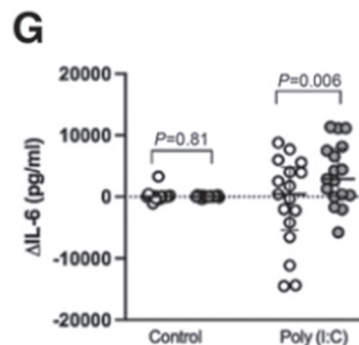
Woehlk C, Ramu S, Sverrild A, et al. Allergen Immunotherapy Enhances Airway Epithelial Antiviral Immunity in Patients with Allergic Asthma [26].

* Повышение уровня стимулированного IL-6 относительно исходного на уровне экспрессии гена ($P = 0,009$).

* BL — исходный уровень, EOT — конец лечения.

Рис. 6. Уровень стимулированного IL-6 относительно исходного на фоне СЛИТ

Fig. 6. The level of stimulated IL-6 relative to the initial background of AIT



Woehlk C, Ramu S, Sverrild A, et al. Allergen Immunotherapy Enhances Airway Epithelial Antiviral Immunity in Patients with Allergic Asthma [26].

* Значительное изменение уровня экспрессии IL-6 при сравнении с группой контроля.

* BL — исходный уровень, EOT — конец лечения.

Рис. 7. Уровень экспрессии IL-6 на фоне стимуляции poli I:C

Fig. 7. IL-33 expression level on the background of stimulation poli I:C

не сопоставимо с продолжительностью стандартного курса АСИТ (3–5 лет) и потенциально ограничивает диапазон изменений между группами. Однако, учитывая физиологические эффекты исследуемых цитокинов, полученные данные могут свидетельствовать об улучшении противовирусного иммунитета на фоне СЛИТ аллергенами КДП. А также открывают новые возможности для использования СЛИТ у иммунокомпрометированных пациентов с БА не только в отношении развития толерантности к причинно-значимому

аллергену, но и в отношении повышения резистентности к инфекционным триггерам.

Бремя атопических заболеваний верхних и нижних дыхательных путей ежегодно увеличивается. Поэтому проведение дальнейших исследований в отношении индукции толерантности и повышения резистентности к респираторным аллергенам и инфекционным патогенам является ключевой задачей современной аллергологии, что в значительной степени позволит улучшить качество жизни пациентов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Papadopoulos NG, Psarras S, Manoussakis E, Saxoni-Papageorgiou P. The role of respiratory viruses in the origin and exacerbations of asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2003; 3 (1): 39–44. <https://doi.org/10.1097/00130832-200302000-00007>.
2. Wark PA, Johnston SL, Bucchieri F, et al. Asthmatic bronchial epithelial cells have a deficient innate immune response to infection with rhinovirus. *J Exp Med*. 2005; 201 (6): 937–947. <https://doi.org/10.1084/jem.20041901>.
3. Johnston SL. IFN Therapy in Airway Disease: Is Prophylaxis a New Approach in Exacerbation Prevention? *Am J Respir Crit Care Med*. 2020; 201 (1): 9–11. <https://doi.org/10.1164/rccm.201909-1850ED>.
4. Валиев ТТ. Клиническое применение интерферонов: современный взгляд на вопросы эффективности и безопасности. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2020; 3: 95–104. <https://doi.org/10.26442/26586630.2020.3.200286>. [Valiev TT. Interferon clinical use: modern view on efficacy and safety. Literature review. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2020; 3: 95–104. <https://doi.org/10.26442/26586630.2020.3.200286>. (In Russ.)]
5. Corne JM, Marshall C, Smith S, et al. Frequency, severity, and duration of rhinovirus infections in asthmatic and non-asthmatic individuals: a longitudinal cohort study. *Lancet*. 2002; 359 (9309): 831–834. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)07953-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)07953-9).
6. Fortier ME, Kent S, Ashdown H, Poole S, Boksa P, Luheshi GN. The viral mimic, polyinosinic: polycytidylic acid, induces fever in rats via an interleukin-1-dependent mechanism. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2004; 287 (4): R759–R766. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00293.2004>.
7. Li Y, Xu XL, Zhao D, et al. TLR3 ligand Poly IC Attenuates Reactive Astrogliosis and Improves Recovery of Rats after Focal Cerebral Ischemia. *CNS Neurosci Ther*. 2015; 21 (11): 905–913. <https://doi.org/10.1111/cns.12469>.
8. Djukanović R, Harrison T, Johnston SL, et al. The effect of inhaled IFN- β on worsening of asthma symptoms caused by viral infections. A randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014; 190 (2): 145–154. <https://doi.org/10.1164/rccm.201312-2235OC>.
9. Татаурщикова НС. Рациональная фармакотерапия патологии иммунитета слизистой оболочки носа у больных с аллергическим ринитом. *Вестник оториноларингологии*. 2013; 78 (5): 93–97. [Tataurshchikova NS. Rational pharmacotherapy of the pathologically changed immune system of nasal mucosa in the patients presenting with allergic rhinitis. *Russian Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2013; 78 (5): 93–97. (In Russ.)]
10. Watson A, Spalluto CM, McCrae C, et al. Dynamics of IFN- β Responses during Respiratory Viral Infection. Insights for Therapeutic Strategies. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020; 201 (1): 83–94. <https://doi.org/10.1164/rccm.201901-0214OC>.
11. Frey A, Lunding LP, Ehlers JC, Weckmann M, Zissler UM, Wegmann M. More Than Just a Barrier: The Immune Functions of the Airway Epithelium in Asthma Pathogenesis. *Front Immunol*. 2020; 11: 761. Published 2020 Apr 28. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00761>.
12. Woehlk C, von Bülow A, Kriegbaum M, Backer V, Porsbjerg C. Allergic asthma is associated with increased risk of infections requiring antibiotics. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018; 120 (2): 169–176.e1. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2017.11.015>.
13. Lambrecht BN, Hammad H. The airway epithelium in asthma. *Nat Med*. 2012; 18 (5): 684–692. Published 2012 May 4. <https://doi.org/10.1038/nm.2737>.
14. Jackson DJ, Makrinioti H, Rana BM, et al. IL-33-dependent type 2 inflammation during rhinovirus-induced asthma exacerbations in vivo. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014; 190 (12): 1373–1382. <https://doi.org/10.1164/rccm.201406-1039OC>.
15. Corren J, Parnes JR, Wang L, et al. Tezepelumab in Adults with Uncontrolled Asthma [published correction appears in *N Engl J Med*. 2019 May 23; 380 (21): 2082]. *N Engl J Med*. 2017; 377 (10): 936–946. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1704064>.

16. Woehlk C, Von Bülow A, Ghanizada M, Søndergaard MB, Hansen S, Porsbjerg C. Allergen immunotherapy effectively reduces the risk of exacerbations and lower respiratory tract infections in both seasonal and perennial allergic asthma: a nationwide epidemiological study. *Eur Respir J*. 2022; 60 (5): 2200446. Published 2022 Nov 17. <https://doi.org/10.1183/13993003.00446-2022>.
17. Zissler UM, Jakwerth CA, Guerth FM, et al. Early IL-10 producing B-cells and coinciding Th/Tr17 shifts during three year grass-pollen AIT. *EBioMedicine*. 2018; 36: 475–488. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.09.016>.
18. Durham SR, Shamji MH. Allergen immunotherapy: past, present and future. *Nat Rev Immunol*. 2023; 23 (5): 317–328. <https://doi.org/10.1038/s41577-022-00786-1>.
19. O'Hehir RE, Gardner LM, de Leon MP, et al. House dust mite sublingual immunotherapy: the role for transforming growth factor-beta and functional regulatory T cells. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 180 (10): 936–947. <https://doi.org/10.1164/rccm.200905-0686OC>.
20. Cerps S, Sverrild A, Ramu S, et al. House dust mite sensitization and exposure affects bronchial epithelial anti-microbial response to viral stimuli in patients with asthma. *Allergy*. 2022; 77 (8): 2498–2508. <https://doi.org/10.1111/all.15243>.
21. Lynch JP, Werder RB, Simpson J, et al. Aeroallergen-induced IL-33 predisposes to respiratory virus-induced asthma by dampening antiviral immunity. *J Allergy Clin Immunol*. 2016; 138 (5): 1326–1337. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.02.039>.
22. Durrani SR, Montville DJ, Pratt AS, et al. Innate immune responses to rhinovirus are reduced by the high-affinity IgE receptor in allergic asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 130 (2): 489–495. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.05.023>.
23. Gill MA, Bajwa G, George TA, et al. Counterregulation between the FcεRI pathway and antiviral responses in human plasmacytoid dendritic cells. *J Immunol*. 2010; 184 (11): 5999–6006. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0901194>.
24. Teach SJ, Gill MA, Togias A, et al. Preseasonal treatment with either omalizumab or an inhaled corticosteroid boost to prevent fall asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 136 (6): 1476–1485. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.09.008>.
25. Agache I, Lau S, Akdis CA, et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: House dust mite-driven allergic asthma. *Allergy*. 2019; 74 (5): 855–873. <https://doi.org/10.1111/all.13749>.
26. Woehlk C, Ramu S, Sverrild A, et al. Allergen Immunotherapy Enhances Airway Epithelial Antiviral Immunity in Patients with Allergic Asthma (VITAL Study): A Double-Blind Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023; 207 (9): 1161–1170. <https://doi.org/10.1164/rccm.202209-1708OC>.
27. Ершов ФИ, Новохатский АС. Интерферон и его индукторы. — М.: Медицина, 1980. — 27 с. [Ershov FI, Novokhatsky AS. Interferon and its inductors. — M.: Medicine, 1980. — 27 p. (In Russ.)]
28. Вавиленкова ЮА. Современные представления о системе интерферона. Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2012; 2: 74–82. [Vavilenkova YuA. Modern ideas about the interferon system. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. 2012; 2: 74–82. (In Russ.)]
29. Iikura M, Suto H, Kajiura N, et al. IL-33 can promote survival, adhesion and cytokine production in human mast cells. *Lab Invest*. 2007; 87 (10): 971–978. <https://doi.org/10.1038/labinvest.3700663>.
30. Silver MR, Margulis A, Wood N, Goldman SJ, Kasaian M, Chaudhary D. IL-33 synergizes with IgE-dependent and IgE-independent agents to promote mast cell and basophil activation. *Inflamm Res*. 2010; 59 (3): 207–218. <https://doi.org/10.1007/s00011-009-0088-5>.
31. Cherry WB, Yoon J, Bartemes KR, Iijima K, Kita H. A novel IL-1 family cytokine, IL-33, potently activates human eosinophils. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 121 (6): 1484–1490. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.04.005>.

ВКЛАД АВТОРОВ В РАБОТУ

Максимова А. В. — сбор материала, анализ полученных данных, написание статьи.

AUTHORS' CONTRIBUTION TO THE WORK

Anna V. Maksimova — collecting material, analyzing the data obtained, writing an article.