

**О. Є. Абатуров, Т. О. Перцева,
Є. М. Дитятковська, А. О. Нікуліна**

РОЛЬ ВРОДЖЕНОЇ ІМУННОЇ СИСТЕМИ У РОЗВИТКУ АЛЕРГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

2-ге видання перероблене і доповнене

Видавець ФОП Марченко Т.В.

Львів

Рекомендовано вченою радою ДДМУ, протокол № 5 від 19.01.2023 р.

РЕЦЕНЗЕНТИ:

Кайдашев І. П. – доктор медичних наук, професор, проректор з наукової роботи Полтавського державного медичного університету

Чоп'як В. В. – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького

А 13

Абатуров О. Є., Перцева Т. О., Дитятковська Є. М., Нікуліна А. О.

Роль вродженої імунної системи у розвитку алергічних захворювань. – 2-ге вид., переробл. і допов. – Львів: Видавець Марченко Т.В. – 404 с.

ISBN 978-617-8194-49-9

Наукове видання присвячено актуальній і водночас недостатньо вивченій у сучасній медицині проблемі, ролі вродженої імунної системи у розвитку алергічних захворювань. Докладно наведені дані стосовно молекулярної структури та патогенетичного значення образ-розпізнавальних рецепторів вродженої імунної системи у розвитку алергічних захворювань. Надано детальне уявлення про роль цитокінів та хемокінів при алергічних захворюваннях. Окрема увага клініцистів зосереджена на особливостях впливу медикаментозного регулювання активності образ-розпізнавальних рецепторів, інфламасом та осі хемокін/хемокіновий рецептор на перебіг алергічних захворювань.

Видання має практичний характер і призначене для використання лікарями широкого кола в повсякденній практиці надання кваліфікованої алергологічної допомоги пацієнтам. Може бути рекомендоване для використання в освітньому процесі здобувачів освіти вищих медичних навчальних закладів та лікарів-інтернів.

УДК 576:613.25:616-021.5-02

ISBN 978-617-8194-49-9

© Абатуров О. Є., Перцева Т. О.,
Дитятковська Є. М., Нікуліна А. О.
© Видавець Марченко Т.В.

З М І С Т

Перелік умовних скорочень	5
ВСТУП.....	9
Розділ 1. РОЛЬ ОБРАЗ-РОЗПІЗНАВАЛЬНИХ РЕЦЕПТОРІВ ВРОДЖЕНОЇ ІМУННОЇ СИСТЕМИ У РОЗВИТКУ АЛЕРГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ	12
1.1. Молекулярні структури, що розпізнаються рецепторами вродженої імунної системи.....	12
1.2. Образ-розпізнавальні рецептори.....	15
1.2.1. Роль Toll-подібних рецепторів у розвитку алергічного запалення.....	15
1.2.2. Роль сімейства лектинових рецепторів C-типу у розвитку алергічного запалення.....	25
1.2.3. Роль RIG-I-подібних рецепторів у розвитку алергічного запалення.....	38
1.2.4. Роль NOD-подібних рецепторів у розвитку алергічного запалення.....	39
1.3. Патогенетичне значення PRR у розвитку алергічних захворювань	46
1.3.1. Патогенетичне значення PRR у розвитку bronхіальної астми.....	46
1.3.2. Патогенетичне значення PRR у розвитку харчової алергії ..	66
1.3.3. Патогенетичне значення PRR у розвитку atopічного дерматиту.....	71
1.4. Вплив медикаментозного регулювання активності PRR та інфламасом на перебіг алергічних захворювань	81
Розділ 2. РОЛЬ ЦИТОКІНІВ У РОЗВИТКУ АЛЕРГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ	86
2.1. Алармінові цитокіни епітелію.....	86
2.1.1. Інтерлейкін 25.....	86
2.1.2. Інтерлейкін 33.....	99
2.1.3. Тимічний стромальний лімфопоетин	115

2.2. Th ₂ -асоційовані інтерлейкіни	130
2.2.1. Інтерлейкін 4	133
2.2.2. Інтерлейкін 5	151
2.2.3. Інтерлейкін 9	167
2.2.4. Інтерлейкін 13	186
2.2.5. Інтерлейкін 31	212
Розділ 3. РОЛЬ ХЕМОКІНІВ У РОЗВИТКУ АЛЕРГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ..	227
3.1. Сімейства хемокінів	228
3.2. Молекулярна структура хемокінів	233
3.3. Хемокінові рецептори	235
3.4. Молекулярна структура cCKR	237
3.5. Взаємодія хемокінів з рецепторами, сигнальні шляхи та клітинні ефекти	237
3.6. Біологічні ефекти дії хемокінів	240
3.7. Патогенетичне значення хемокінів у розвитку алергічних захворювань	241
3.7.1. Патогенетичне значення хемокінів у розвитку бронхіальної астми	242
3.7.2. Патогенетичне значення хемокінів у розвитку харчової алергії	252
3.7.3. Патогенетичне значення хемокінів у розвитку анафілактичної реакції	253
3.7.4. Патогенетичне значення хемокінів у розвитку атопічного дерматиту	256
3.7.8. Вплив медикаментозного регулювання активності осі хемокінів/хемокіновий рецептор на перебіг алергічних захворювань	262
Список літератури	265

УМОВНІ СКОРОЧЕННЯ

- 15-LOX** - 15-ліпооксигеназа (15-lipoxygenase)
- AAMP** - Алерген-асоційовані молекулярні патерни (allergen-associated molecular patterns)
- AHR** - Арилводновуглецеві рецептори (aryl hydrocarbon receptor)
- AKT1** - Серин/треонінова кінзаза 1 (AKT serine/threonine kinase 1)
- AP-1** - Білок-активатор 1 (activator protein 1)
- APC** - Антигенпрезентуюча клітина (antigen-presenting cell)
- ARG2** - Гомолог білка переднього градієнта 2 ендоплазматичного ретикулуку (anterior gradient 2, protein disulphide isomerase family member)
- BAFF** - Фактор активації В-клітин (B-cell-activating factor)
- BATF** - ATF-подібний фактор транскрипції основної лейцинової блискавки (basic leucine zipper ATF-like transcription factor)
- BCGF** - Фактор росту В-клітин (B cell growth factor)
- BCGFII** - Фактор росту В-клітин II (B cell growth factor II)
- BSF-1** - Фактор 1, що стимулює В-клітини (B cell stimulatory factor-1)
- cADPR** - Циклічна аденозиндифосфатрибоза (cyclic adenosine diphosphate ribose)
- CAPN14** - Кальпаїн 14 (calpain 14)
- CARD9** - Протеїн 9 сімейства домену рекрутингу каспази (caspase recruitment domain family member 9)
- CBM** - Хроматин-зв'язувальний мотив (chromatin-binding motif)
- cCKR** - Конвенційні хемокінові рецептори (conventional chemokine receptors)
- CCL17/TARC** - Хемокін, регульований тимусом та активацією (thymus and activation-regulated chemokine)
- CLA** - Шкірний лімфоцитарний антиген (cutaneous lymphocyte antigen)
- CLC** - Кардіотрофіноподібний цитокін (cardiotrophin-like cytokine)
- CLCA1** - Хлоридний канал 1, що активується кальцієм (calcium-activated chloride channel 1)
- CLR** - Лектинові рецептори C-типу (C-type lectin receptor)
- CNTF** - Циліарний нейротрофічний фактор (ciliary neurotrophic factor)
- CRD** - Домен рекогніції вуглеводів (carbohydrate recognition domain)
- CRLF2** - Цитокіновий рецептороподібний фактор 2 (cytokine receptor-like factor 2)
- CSF1R** - Рецептор колоніестимулюючого фактора 1 (colony stimulating factor 1 receptor)
- CSF3** - Колоніестимулюючий фактор 3 (colony stimulating factor 3)
- CT-1** - Кардіотрофін 1 (cardiotrophin 1)
- CTLD** - Лектиноподібний домен C-типу (C-type lectin-like domain)
- CX3C** - δ-хемокіни
- CYSLTR1** - Цистеїніл-лейкотрієновий рецептор 1 (cysteinyl leukotriene receptor 1)
- DAMP** - Молекулярні патерни, асоційовані з пошкодженням (damage-associated molecular patterns)
- DC** - Дендритні клітини (dendritic cells)

- DEFB** - β -дефензин (defensin beta)
- DRG** - Ганглії задніх корінців (dorsal root ganglion)
- Dsc1** - Десмоколін (desmocollin 1)
- DSG1** - Десмоглеїн-1 (desmoglein 1)
- DSG1 α** - Десмоглеїн 1 α (desmoglein 1 alpha)
- EDF** - Фактор диференціювання еозинофілів (eosinophil differentiation factor)
- EET** - Еозинофільні позаклітинні пастки (eosinophils extracellular traps)
- EGF** - Епідермальний фактор росту (epidermal growth factor)
- EGFR** - Рецептор епідермального фактора росту (epidermal growth factor receptor)
- FADD** - Fas-асоційований домен смерті (Fas-associated death domain)
- FLG** - Філаггрин (filaggrin)
- FPRL1** - Протеїн 1, подібний до форміл-пептидного рецептора (formyl peptide receptor-like 1)
- GABAAR** - Рецептор γ -аміномасляної кислоти (gamma-aminobutyric acid (GABA) A receptor)
- GAG** - Глікозаміноглікани (glycosaminoglycans)
- GM-CS** - Гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор (granulocyte-macrophage colony stimulating factor)
- GPL** - gp130-подібний рецептор (gp130-like receptor)
- GRP** - Гастрин-вивільняючий пептид (gastrin-releasing peptide)
- GZMB** - Гранзим В (granzyme B)
- HB-EGF** - Гепарин-зв'язувальний EGF-подібний фактор росту (heparin binding egf like growth factor)
- HDAC3** - Гістондеацетилаза 3 (histone deacetylase 3)
- HMBG1** - Протеїн групи високої мобільності бокс 1 (high-mobility group box 1)
- HSP** - Білки теплового шоку (heat shock proteins)
- ICAM1, CD54** - Молекули міжклітинної адгезії судинних клітин-1 (intercellular adhesion molecule 1)
- IDEC** - Запальні дендритні епідермальні клітини (inflammatory dendritic epidermal cells)
- IGF1** - Інсуліноподібний фактор росту (insulin like growth factor 1)
- ILC2** - Вроджені лімфоїдні клітини 2 (innate lymphoid cells 2)
- iNKT** - Інваріантні натуральні Т-кілери (invariant natural killer T)
- IP3** - Інозитолтрифосфат (inositol trisphosphate)
- IRAK4** - Кіназа 4, асоційована з інтерлейкіновим рецептором (interleukin receptor-associated kinase 4)
- IRF** - Інтерферон регуляторні фактори (interferon regulatory factors)
- IRS** - Субстрат інсулінових рецепторів (insulin receptor substrate)
- ITIM** - Імунорецепторний тирозиновий інгібіторний мотив (immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif)
- JAK** - Янус-кіназа (Janus kinase)
- JUP** - Плакоглобін міжклітинних контактів (junction plakoglobin)
- KRT** - Кератин (keratin)
- LAMP** - Молекулярні патерни, асоційовані зі способом життя (lifestyle-associated molecular patterns)
- lFTSLP** - Довга послідовність тимічного стромального лімфопоетину (long-form thymic stromal lymphopoietin)

- LIF** - Фактор, що інгібує лейкемію (leukemia inhibitory factor)
- LPS** - Ліпополісахарид (lipopolysaccharide)
- LTB4** - Лейкотрієн В4 (leukotriene B4)
- LTB4R** - Рецептор лейкотрієну В4 (leukotriene B4 receptor)
- MAP2K2** - Кіназа 2 мітоген-активованої протеїнкінази (mitogen-activated protein kinase kinase 2)
- MAPK** Мітоген-активована протеїнкіназа (mitogen-activated protein kinase)
- MCPT** - Протеази опасистих клітин (mast cell proteases)
- MD-2** - Аксесуарний фактор 2 мієлоїдного диференціювання (accessory protein myeloid differentiation factor 2)
- MMP-9** - Матриксна металопептидаза-9 (matrix metalloproteinase 9)
- MPP 2 типу** - Мультипотентні клітини-попередники 2 типу (multipotent progenitor type 2 cells))
- MRGPR** - Рецептор, пов'язаний з G-білком, асоційованим з Mas (Mas-related G-protein-coupled receptor)
- MTOC** - Центр організації мікротрубочок (microtubule-organizing center)
- MUC5AC** - Муцин 5AC (mucin 5AC)
- MyD88** - Молекули гена 88 первинної відповіді мієлоїдного диференціювання (myeloid differentiation primary response gene 88)
- NFAT** - Нуклеарний фактор активованих Т-клітин (nuclear factor activated T cells)
- NF-IL6** - Нуклеарний фактор IL-6 (nuclear factor IL-6)
- NFY** - Ядерний фактор транскрипції Y (nuclear transcription factor Y)
- NGF** - Фактор росту нервів (nerve growth factor)
- NK** - Природні клітини-кілери (natural killer)
- NK3R** - Нейрокініновий рецептор 3 (neurokinin receptor 3)
- NLR** - Рецептори, подібні до домену зв'язування та олігомеризації (oligomerization domain (NOD)-like receptors)
- NLS** - Послідовність ядерної локалізації (nuclear localization sequence)
- NPPB** - Натрійуретичний поліпептид (natriuretic polypeptide b)
- NR3C1** - Ядерний глюкокортикоїдний рецептор (nuclear receptor subfamily 3 group C member 1)
- OSM** - Онкостатин М (oncostatin M)
- PAMP** - Патоген-асоційовані молекулярні структури (pathogen associated molecular patterns)
- PAR-2** - Рецептор 2, активований протеазою (protease activated receptor 2)
- PI3K** Фосфоїнозитид-3-кіназа (phosphoinositide 3-kinase)
- PI3KR1** - Регуляторна субодиниця фосфоїнозитид -3 кінази (phosphoinositide-3-kinase regulatory subunit 1)
- PKB** - Протеїнкіназа В (protein kinase B)
- PKC** - Протеїнкіназа С (protein kinase C)
- PLAU** - Урокіназний активатор плазміногену (plasminogen activator, urokinase)
- PLC** Фосфоліпаза С. (phosphoinositide-specific phospholipase C)
- POSTN** - Періостин (periostin)
- PRR** - Образ-розпізнавальні рецептори (pattern recognition receptor)
- PTB** - Тирозин-зв'язувальні домени (protein tyrosine binding domains)

- PTGS2** - Простагландин-ендопероксидсинтази 2 (prostaglandin-endoperoxide synthase 2)
- RAD50** - Протеїн відновлення дволанцюжкових розривів ДНК RAD50 (RAD50 double strand break repair protein)
- RIPK1** - Кіназа 1, що взаємодіє з рецептором (receptor interacting serine/threonine kinase 1)
- S100** - Протеїни S100, що зв'язують кальцій (S100 calcium binding protein)
- SAMP** - Самоасоційовані молекулярні патерни (self-associated molecular patterns)
- SAP** - Секреторні антигенні пасажи (secretory antigen passages)
- SCF** - Фактор стовбурових клітин (stem cell factor)
- SELPLG** - Ліганд глікопротеїну P-селектину 1 (selectin P ligand)
- sfTSLP** - Коротка послідовність тимічного стромального лімфопоетину (short-form thymic stromal lymphopoietin)
- SP** - Субстанція P (substance P)
- SPDEF** - Фактор транскрипції SAM-точкового домену, що містить Ets-подібний фактор (SAM-pointed domain containing Ets-like factor)
- SPINK7** - Інгібітор серинової протеази (serine peptidase inhibitor, kazal type 7)
- STAT** - Трансдуктори сигналу та активатори транскрипції (signal transducer and activator transcription)
- TCR** - Т-клітинно-замінний фактор (T cell-replacing factor)
- Tfh-клітини** - Фолікулярні Т-хелперні клітини (T follicular helper cells)
- TLR** - Toll-подібні рецептори (toll-like receptor)
- TMEM219** - Трасмембранний протеїн 219 (transmembrane protein 219)
- TRADD** - TNFR1-асоційований домен смерті (TNFR1-associated death domain protein)
- TRAF6** - Фактор 6, асоційований з рецептором фактора некрозу пухлини (tumor necrosis factor receptor-associated factor 6)
- TrkA** - Рецепторна кіназа тропоміозину А (tropomyosin receptor kinase A)
- TRP** - Потенціалзалежні канали (transient receptor potential)
- TRPV1** - Ванілоїдний рецептор транз'єнтного потенціалу (transient receptor potential vanilloid 1)
- TSLP** - Тимічний стромальний лімфопоетин (thymic stromal lymphopoietin)
- TYK2** - Тирозинкіназа 2 (tyrosine kinase 2)
- VEGF** - Фактор росту ендотелію судин (vascular endothelial growth factor)
- βс** - Рецепторна загальна β-субодиниця (β common)
- γс** - Загальний γ-ланцюг (common gamma chain)
- длРНК** - дволанцюгова РНК
- олРНК** - одноланцюгова РНК

ВСТУП

В основі алергічних захворювань людини лежить скоординована реакція адаптивної та вродженої імунної систем у відповідь на вплив алергенів.

Під час розвитку відповіді імунної системи на інвазію інфекційного агента першою реагує вроджена імунна система, і лише згодом активується адаптивна імунна система. Вроджена імунна система активується через кілька хвилин чи годин після проникнення патогену, індукуючи неспецифічні механізми захисту, які забезпечують загибель та елімінацію інфекційних агентів. Для формування відповіді адаптивної імунної системи потрібен більш тривалий період – від 1 до 2 тижнів. Адаптивна імунна система створює клітинні та молекулярні механізми захисту, які інактивують лише ті патогенні структури, які асоційовані з певним антигеном інфекту. Антиген-специфічні ефекторні цитотоксичні клітини адаптивної імунної системи лізують інфіковані цим патогеном клітини макроорганізму, а антиген-специфічні антитіла інактивують та сприяють елімінації конкретних молекулярних елементів, які мають певний антиген. Адаптивна імунна система відіграє основну роль на пізніх стадіях інфекційного процесу, а також у профілактиці повторного інфікування цим патогеном за рахунок формування довгострокової імунологічної пам'яті [Netea MG та співавт., 2019].

Реакція організму на неінфекційні агенти, які несуть антигени чи алергени, на відміну від імунної відповіді на інфекційні агенти, характеризується первинною активацією адаптивної імунної системи. Алергічна реакція складається з двох послідовних фаз: фази сенсibiliзації та ефекторної фази. Основним морфологічним компонентом механізмів фази сенсibiliзації організму до певного алергену є адаптивна імунна система, яка після рекогніції алергену DC мобілізує свої хелперні Т-клітинні пули для здійснення інактивації та елімінації алергенів, що проникли

в організм. Алерген-праймовані DC у регіональних лімфовузлах презентують алергенний матеріал наївним Т-клітинам, індукуючи їх диференціювання в Th₂- та Tfh-клітини. Зі свого боку фолікулярні хелперні Tfh-клітини активують трансформацію В-клітин у плазматичні клітини, які генерують високоафінні алерген-специфічні антитіла IgE класу. Алерген-специфічні антитіла IgE класу, взаємодіючи зі своїми високо афінними рецепторами на опасистих клітинах і базофілах, завершують фазу сенсibilізації організму до певного алергену. Повторний контакт з алергеном, що викликав сенсibilізацію, зумовлює розвиток ефекторної фази алергічної реакції, основну роль в якій відіграє вроджена імунна система. Повторна провокація алергеном в ураженому органі активує Th₂-клітини пам'яті та викликає дегрануляцію сенсibilізованих опасистих клітин та базофілів, що призводить до вивільнення прозапальних цитокінів, хемокінів, що залучають нові ефекторні імуніцити, та біологічно активних речовин. Вивільнення Th₂-асоційованих цитокінів, хемокінів та біологічно активних речовин індукує розвиток алергічного запалення тканин. Вроджена імунна система не лише бере участь у розвитку алергічного запалення, а й здійснює модулюючий вплив на функціонування адаптивної імунної системи. Основні компоненти вродженої імунної системи, які беруть участь у розвитку алергічної реакції, представлені молекулярними структурами (образ-розпізнавальними рецепторами, цитокінами, хемокінами, біологічно активними речовинами) та імуніцитами (опасистими клітинами, базофілами, вродженими лімфоїдними клітинами 2, еозинофілами, макрофагами, DC) [Minnicozzi M та співавт., 2011; Netea MG та співавт., 2019; Maeda K та співавт., 2019; Noel JC, Berin MC, 2021]. Функціонування вродженої імунної системи пов'язане не тільки з адаптивною імунною системою, але й зі станом як структурних клітин тканин, особливо епітеліоцитів, ендотеліоцитів, фібробластів, так і мікробіома організму

[Groeger S, Meyle J, 2019; Krausgruber T та співавт., 2020; Shao Y та співавт., 2020; Zheng D та співавт., 2020].

Структурні клітини тканин при контакті з алергеном визначають характер реакції імунної системи та ймовірність виникнення алергічного запалення [Jakwerth SA та співавт., 2022; Komlósi ZI та співавт., 2022].

Мікробіом людини відіграє ключову роль у становленні вродженої та адаптивної імунної системи господаря, зі свого боку імунна система підтримує симбіоз мікро- та макроорганізму. Порушення стану мікробіома призводить до зниження потенціалу імунної толерантності та як наслідок до розвитку алергії [Ansaldo E та співавт., 2021].

Наукове видання

**Абатуров Олександр Євгенійович,
Перцева Тетяна Олексіївна,
Дитятковська Євгенія Михайлівна,
Нікуліна Анна Олексіївна**

РОЛЬ ВРОДЖЕНОЇ ІМУННОЇ СИСТЕМИ У РОЗВИТКУ АЛЕРГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

В авторській редакції

2-ге видання перероблене і доповнене

Формат 60x84/16. Папір офсетний.
Друк цифровий. Умовн. друк. арк. 23,48.

Видавець Марченко Т. В.
м. Львів, 79053, Україна, Перфецького, 11 А
тел.+380503701957 e-mail:
magnol06@ukr.net
<https://magnolia.lviv.ua>

Видавець Марченко Т. В.
Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи
до Державного реєстру видавців,
виготовлювачів і розповсюджувачів видавничої
продукції: серія ДК № 6784 від 30.05.2019 року, видане
Державним комітетом інформаційної політики,
телебачення та радіомовлення України

Надруковано у друкарні видавця ФОП Марченко Т.В.