

Оригинальная статья
УДК 612.017.11:616.211-002-056.3-039.18
<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2022-13-1-117-123>

Роль врожденного иммунитета в формировании различных вариантов течения сезонного аллергического ринита

Л.П. Сизякина, И.И. Андреева, Н.И. Семенова, М.В. Харитоновна

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия
Автор, ответственный за переписку: Ирина Ивановна Андреева, iai3012@rambler.ru

Аннотация. Цель: изучение динамики параметров врожденного иммунного ответа у больных с различными вариантами течения сезонного аллергического ринита. **Материалы и методы:** в сравнительном проспективном исследовании участвовали 62 больных сезонным аллергическим ринитом, разделенных на подгруппы с легкой степенью (34 человека) и среднетяжелым вариантом течения (28 человек). Параметры врожденного иммунного ответа оценивали в двух контрольных точках: в период обострения, до назначения терапии и в ремиссию, вне сезона палинации. **Результаты:** изменения реагирования клеточных компонентов врожденного иммунного ответа у больных сезонным аллергическим ринитом формируются на самых ранних этапах клинической манифестации, затрагивают функциональный потенциал натуральных киллеров и кислородпродуцирующую активность нейтрофильного звена, стабильны вне сезона палинации. Ключевым проявлением прогрессии из легкого варианта в среднетяжелую форму является цитокиновый дисбаланс в виде усиления продукции провоспалительных и иммунорегуляторных медиаторов. **Заключение:** угнетение функциональных ресурсов клеток врожденного иммунитета и цитокиновая дисрегуляция могут играть значимую роль при развитии осложнений сезонного аллергического ринита, обусловленных вторичной иммунной недостаточностью.

Ключевые слова: сезонный аллергический ринит, врожденный иммунный ответ, цитокины

Финансирование. Статья публикуется без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Сизякина Л.П., Андреева И.И., Семенова Н.И., Харитоновна М.В. Роль врожденного иммунитета в формировании различных вариантов течения сезонного аллергического ринита. *Медицинский вестник Юга России.* 2022;13(1):117-123. DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-1-117-123

The role of innate immunity in the formation of various variants of the course of seasonal allergic rhinitis

L.P. Sizyakina, I.I. Andreeva, N.I. Semenova, M.V. Kharitonova

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia
Corresponding author: Irina I. Andreeva, iai3012@rambler.ru

Annotation. Purpose: to study the functional parameters of the innate immune response in various clinical courses of seasonal allergic rhinitis. **Materials and methods:** a comparative prospective study was conducted. 62 participants (patients with seasonal allergic rhinitis) were divided into subgroups with mild (34 people) and moderate (28 people). The parameters of the innate immune response were studied. The assessment was carried out during the exacerbation period, before the appointment of therapy and in remission, outside the palination season. **Results:** changes in the cells of the innate immune response in patients with seasonal allergic rhinitis are formed at the earliest stages of clinical manifestation, affect the functional potential of natural killer cells and the oxygen-producing activity of the neutrophilic link, and are stable outside the palination season. Increased production of proinflammatory and immunoregulatory mediators is a key manifestation of the progression of seasonal allergic rhinitis. **Conclusion:** inhibition of the functional resources of innate immunity cells and cytokine dysregulation can play a significant role in the development of complications of seasonal allergic rhinitis caused by secondary immune deficiency.

Keywords: seasonal allergic rhinitis, innate immunity, cytokines

Financing. The article is published without sponsorship.

For citation: Sizyakina L.P., Andreeva I.I., Semenova N.I., Kharitonova M.V. The role of innate immunity in the formation of various variants of the course of seasonal allergic rhinitis. *Medical Herald of the South of Russia.* 2022;13(1):117-123. DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-1-117-123

Введение

Сезонный аллергический ринит (САР) правомерно отнесен к лидерам аллергопатологии с позиции распространенности [1,2]. Именно для контроля за САР весьма

интенсивно развиваются технологии топической идентификации причинно-значимых аллергенов, совершенствуются подходы лечения и профилактики. Успех в решении этих задач может базироваться только на знаниях

механизмов иммунопатогенеза заболевания [3–5]. Участие специфических иммунных реакций по Th2-варианту при формировании атопии не вызывает сомнений [6,7]. Между тем накапливается все больше данных о вовлечении в иммунопатогенез аллергических заболеваний, в том числе САР, антигеннезависимых иммунных процессов [8,9]. В настоящее время ни у кого не вызывает сомнений постулат о значимости врожденного иммунитета в реализации специфических иммунных процессов, как и об эффектах адаптивных реакций на потенциал врожденного иммунного ответа. Известно, что врожденный ответ на протеазы аллергенов, в том числе пыльцы, может индуцировать цитокины эпителиального происхождения IL-33, IL-25, стромальный лимфопоэтин тимуса (TSLP), которые приводят к активации лимфоцитов системы врожденного иммунитета ILC 2 для высвобождения цитокинов 2 типа антиген-независимым образом [10]. Условия, связанные с активацией тучных клеток и ILC2 создают направленность дифференцировки клеток макрофагального ряда в M2-фенотип и обеспечивают их участие в поддержании воспаления и клинической манифестации САР [11,12]. Патобиологическая роль перечисленных факторов врожденного иммунного ответа в поддержании местного аллергического воспаления активно изучается [13]. Между тем, данные об изменениях в системном иммуногенезе, формирующихся в ответ на прогрессию местного воспаления 2 типа, мало изучены и достаточно дискуссионны. В то же время динамика этих процессов может быть значима в выборе сценария клинической манифестации, прогнозе течения САР.

Цель исследования — изучение динамики параметров врожденного иммунного ответа у больных с различными вариантами течения сезонного аллергического ринита.

Материалы и методы

Сравнительное проспективное эмпирическое исследование по оценке показателей иммунной системы в зависимости от тяжести клинического течения САР проведено на кафедре клинической иммунологии и аллергологии на базе кабинета аллерголога-иммунолога консультативно-диагностического отделения и лаборатории клинической иммунологии и аллергологии РостГМУ. В исследовании участвовали пациенты с сезонным аллергическим ринитом, разделенные на подгруппы с легким (34 человека) и среднетяжелым (28 человек) вариантами течения, как мужчины, так и женщины в возрасте от 18 до 50 лет.

Проведение исследования состояло из двух контрольных точек. Первичное обследование в период выраженной клинической манифестации, в сезон пыления причинно-значимого аллергена, при обращении в консультативную поликлинику, до назначения терапии. Повторное обследование в период ремиссии длительностью не менее двух месяцев вне сезона палинации. Исследование проходило с июля 2017 г. по март 2019 г.

Критериями включения служили возраст, подтвержденный диагноз САР легкой или среднетяжелой степени течения со стажем заболевания не менее двух лет, доказанной сенсibilизацией к пыльцевым аллергенам, без применения метода АСИТ для контроля болезни. Из исследования исключались беременные, кормящие,

пациенты с коморбидной соматической патологией в стадии субкомпенсации или декомпенсации, с впервые выявленным диагнозом САР, при наличии признаков острой инфекционной патологии. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с протоколом, одобренным Локальным Независимым Этическим Комитетом ФГБОУ ВО РостГМУ (протокол № 18/13 от 12.12.13). Диагноз САР пациентам был поставлен в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению аллергического ринита [14].

Оценивали анамнестические данные, результаты клинического осмотра и выраженности в период обострения основных симптомов САР: заложенность носа, ринорея, зуд в носу, чиханье. Для объективизации результатов клинического осмотра использовали шкалу общей тяжести симптомов ринита Total nasal symptom score (TNSS) [15], стандартизированный опросник качества жизни больных аллергическим ринитом Rhinitis Quality of Life Questionnaire (RQLQ) [16].

Методы исследования в сезон пыления и клинической манифестации САР состояли в проведении и оценке данных микроскопии слизи полости носа. Микроскопия производилась после окраски мазка по методу Романовского–Гимзы для характеристики клеточного состава слизи. Вне сезона цветения растений при отсутствии интеркуррентных острых респираторно-вирусных инфекций пациентам проводились скарификационные кожные тесты с водно-солевыми экстрактами пыльцевых аллергенов. Степень сенсibilизации оценивали по выраженности местной реакции на ладонной поверхности предплечья через 20 минут после постановки проб. Учет осуществляли в баллах: 0 — размеры и внешний вид местной реакции аналогичен реакции в контроле; 1 — волдырь размером 2–3 мм в месте скарификации, заметен только при натягивании кожи; 2 — волдырь не более 5 мм, окруженный гиперемией в месте скарификации, отчетливо заметен при натягивании кожи; 3 — волдырь 6–10 мм, окруженный гиперемией; 4 — волдырь более 10 мм.

При характеристике параметров врожденного иммунитета в периферической циркуляции оценивали количество натуральных киллеров (CD3⁺CD16⁺), число их цитолитически активных форм, содержащих внутриклеточные гранулы гранзима В (CD3⁺CD16⁺GrB⁺), количество моноцитов, несущих TLR2 (CD14⁺CD282⁺) и TLR4 (CD14⁺CD284⁺) рецепторы для распознавания паттернов. С этой целью применяли проточную цитофлуориметрию, используя Cytomics FC 500 (Beckman Coulter, США) и соответствующие поставленным задачам наборы моноклональных антител с двух и трехцветной меткой (производство Beckman Coulter, США). Образование активных форм кислорода (АФК) нейтрофилов фиксировали с помощью НСТ-теста, оценивая при этом спонтанные значения (НСТ сп), результаты, полученные в условиях дополнительной стимуляции нейтрофилов *in vitro* (НСТ ст) и расчете коэффициента стимуляции К ст. (НСТ ст./НСТ сп.). Количественную оценку содержания в сыворотке крови цитокинов TNF- α , IL-6, IL-4, IFN- γ определяли методом иммуноферментного анализа на тест-системах «Вектор-Бест» (РФ).

В качестве контрольной группы однократно оценены соответствующие показатели иммунной системы практически здоровых доноров крови, не имеющих указаний на наличие в анамнезе соматической патологии, в том числе аллергии.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи программного пакета «Statistica for Windows 6.1» (StatSoft, США). На первом этапе проводили описательную статистику при помощи разведочного анализа, оценивали характер распределения количественных данных согласно критерию Шапиро-Уилка (так как объемы выборок были >50 человек). В случаях, когда выборка подчинялась нормальному закону распределения (НЗР), усредненные данные представляли в виде математического ожидания (M) и стандартного отклонения (SD) $M \pm SD$. Если же выборка не подчинялась НЗР, то в описании использовали медиану (Me) и 25-й и 75-й перцентили ($Q_1; Q_3$), представляя данные в виде Me [$Q_1; Q_3$]. После этого проводили попарный сравнительный анализ независимых данных, сравнивая поочередно группу с легкой степенью тяжести течения / контрольную группу, группу со среднетяжелым вариантом течения / контрольную группу, группу с легкой степенью / группу со среднетяжелым вариантом. Если распределение данных (по каждому фактору) подчинялось НЗР в обеих сравниваемых группах, для проверки уровня значимости различий применяли параметрический t-критерий Стьюдента. Если же хотя бы в одной из двух сравниваемых групп данные фактора не были распределены по НЗР, а также когда обе выборки не подчинялись НЗР, применяли непараметрический критерий Манна-Уитни. Различия между группами считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$, в обратном случае различия считались статистически не значимыми ($p > 0,05$).

Результаты

Данные клинической характеристики пациентов позволили выделить две группы обследуемых: I группа (34 человека) — с легкой степенью тяжести течения САР, II группа — (28 человек) со среднетяжелым вариантом течения. Пациенты были сопоставимы по возрасту ($30 \pm 5,5$ и $33 \pm 5,7$ лет соответственно), полу (мужчин — 41 и 46; женщин — 59 и 54), стажу болезни ($7,7 \pm 2,7$ и $10,8 \pm 3,5$ лет), длительности острого периода течения САР ($2,9 \pm 1,7$ и $3,6 \pm 1,9$ месяцев), наличию наследственной предрасположенности по результатам аллергоанамнеза (47% и 46%).

У всех пациентов с легким вариантом клинического течения САР отмечены ринорея, ощущения жжения и щекотания в носу, затруднение носового дыхания, зуд, приступообразное чихание. Данные анализа таблиц основных симптомов показали, что наиболее значимым является заложенность носа, а балл, отражающий этот признак, при немедленной оценке выражен меньше (i-TNSS $1,59 \pm 0,5$ вечером, $1,59 \pm 0,5$ утром), чем при ретроспективной (r-TNSS — $1,97 \pm 0,30$ вечером и $1,94 \pm 0,34$ утром). Сумма баллов i-TNSS ($1,29 \pm 0,14$) также была несколько ниже, нежели общий балл шкалы r-TNSS, составивший $1,44 \pm 0,21$. Среднее значение общего балла опросника оценки качества жизни RQLQ в подгруппе пациентов составило $80,6 \pm 8,86$, что практически в два раза меньше

максимально возможного при использовании данного теста. Также следует отметить, что наибольшее среднее значение имеет показатель, отражающий неудобства, вызванные общими симптомами болезни ($17,2 \pm 3,45$), а наименьшее ($7,1 \pm 1,82$) — с нарушениями сна.

Анализ показателей врожденного звена иммунного ответа демонстрирует повышение продукции нейтрофильными гранулоцитами активных форм кислорода. Этот факт подтверждается увеличенным в сравнении с контрольными параметрами показателем спонтанного НСТ-теста ($97,0 [90,0; 107,0]$ у.е., в контроле $90 [88; 91]$, $p=0,012$). В то же время при дополнительной стимуляции нейтрофилов в условиях *in vitro*, кислородпродуцирующая активность ниже ($150,0 [142,0; 171,0]$ у.е.), чем у здоровых ($203 [192; 217]$, $p=0,011$). Данный факт находит свое отражение в сниженном значении коэффициента стимуляции НСТ ($1,60 [1,50; 1,70]$, в контроле $2,0 [1,8; 2,1]$, $p=0,011$). Характер изменений показателей лимфоидного компонента врожденной иммунной защиты демонстрирует сохранность количественных параметров НК: относительное число циркулирующих CD16+ лимфоцитов не отличается от данных контрольной группы (соответственно $10,50 [7,00; 13,00]$ и $12 [10,00; 13,00]$, $p=0,86$). В то же время следует отметить угнетение функциональных свойств этих клеток, что более заметно подтверждено снижением абсолютного количества НК, содержащих литические гранулы гранзима В ($0,084 [0,058; 0,124]$ $10^9/л$, в контроле $0,14 [0,11; 0,16]$, $p=0,011$). Данные, отражающие способность моноцитов периферического кровотока к распознаванию патогенассоциированных паттернов, не отличались от контрольных значений количества CD14+CD282+ ($59,5 [49,0; 70,0]$ и $64 [55,0; 70,0]$, $p=0,15$) и CD14+CD284+-клеток ($20,0 [11,0; 30,0]\%$ и $20 [15,0; 23,0]$, $p=0,078$). Следует отметить также отсутствие статистически значимых различий и в показателях содержания в сыворотке крови медиаторов иммунных реакций.

У пациентов второй подгруппы наблюдения, которую составили больные со среднетяжелым вариантом течения САР, показатели объективизации симптоматики TNSS варьировались вокруг максимального уровня (3 балла). В наибольшей степени был выражен критерий «заложенность носа», что отмечалось как при ретроспективной (r-TNSS $2,96 \pm 0,19$ вечер и $2,93 \pm 0,26$ утро), так и при немедленной оценке (i-TNSS $2,96 \pm 0,19$ вечер и $3,00 \pm 0,00$ утро). Весьма наглядно выглядит и показатель общего балла RQLQ: его среднее значение в подгруппе лишь на 15% меньше максимально возможного, составляя $143,2 \pm 5,28$. При этом большая часть баллов определяется за счет показателя «общие симптомы» ($34,8 \pm 3,87$).

При характеристике параметров клеточных факторов врожденной системы защиты не выявлено измененной рецепторной экспрессии моноцитами периферической крови по отношению к практически здоровым. Так, относительное количество CD14+CD282+ ($60,50 [50,50; 68,00]\%$) и CD14+CD284+ мононуклеаров ($20,00 [12,05; 29,50]\%$) не отличается от контроля (соответственно $64 [55,0; 70,0]\%$ при $p=0,68$ и $20 [15,0; 23,0]\%$ при $p=0,87$), также в пределах значений практически здоровых доноров количество циркулирующих НК, спонтанная метаболическая активность нейтрофилов. В то же время функциональный потенциал этих клеточных линий снижен.

Данный факт документирует снижение значения стимулированного НСТ-теста (136.0 [127.0; 163.5] у.е., в контроле 203 [192;217] у.е., $p=0,011$), также как и коэффициента стимуляции НСТ (1.50 [1.40;1.60], в контроле 2.0 [1.8;2.1], $p=0,019$). Кроме того, регистрируется снижение относительного числа циркулирующих цитолитически активных НК (CD16+Gr+, % 6.00 [4.00; 10.00], в контроле 10 [8; 12], $p=0,02$). Анализ цитокинового спектра сыворотки крови свидетельствует о сдвигах этой системы иммунного реагирования: статистически значимо увеличено содержание провоспалительных медиаторов ИЛ-6: 7.3 [5.1;9.4] пг/мл, в контроле 2.0 [1.2;2.4], $p=0,01$ и TNF- α [2,3 [1.7;3,4] пг/мл, в контроле 1.6 [1.4;1.9], $p=0,01$. Кроме того, повышены значения иммунорегуляторных оппозитных цитокинов IFN- γ (8.9 [7.0;11.2] пг/мл, в контроле 6.2 [4.9;6,8], $p=0,02$) и ИЛ-4 (3.2 [1.9;4.3], пг/мл, в контроле 2.1 [1.0;2.4], $p=0,03$).

При решении задачи поиска отличительных признаков в реакции системных показателей врожденного иммунитета в зависимости от варианта течения сезонного аллергического ринита, проведено сопоставление данных, характеризующих легкую степень клинического течения со среднетяжелым вариантом САР в стадию обострения аллергического воспаления. Сравнение клинической картины, основанное на сопоставлении баллов оценочных шкал, выявило статистически значимые различия в критериях i-TNSS, отражающих каждый из симптомов, их средние значения как утренних, так и вечерних

показателей, а также общий балл: при легком варианте САР его значение составляет $1,29 \pm 0,14$, а при среднетяжелом — $2,70 \pm 0,16$, $p < 0,001$. Аналогичная динамика прослеживается при сопоставлении результатов r-TNSS в значениях, характеризующих не только каждый из симптомов, но и общий суммарный балл средних значений утренних и вечерних показателей ($1,44 \pm 0,21$ при легком варианте, $2,65 \pm 0,27$ — при среднетяжелом, $p < 0,001$ соответственно). Убедительно выглядит также и сопоставление данных оценки качества жизни. Так, при легкой степени клинического течения значения критериев RQLQ составляют от 30 до 60% от общей суммы баллов, а при среднетяжелом варианте разброс значений не более 10% при общем увеличении до 85–90%.

Сопоставление показателей клеточного звена врожденного иммунитета у больных легкой и среднетяжелой формами САР не выявило отличий в продукции активных форм кислорода нейтрофильными фагоцитами, в экспрессии моноцитами периферической крови Toll-подобных рецепторов 2 и 4, в количестве циркулирующих НК и цитолитически активных гранзимпозитивных CD16+-лимфоцитов. В то же время у больных среднетяжелой формой в сравнении с пациентами с легким вариантом клинического течения фиксируется увеличение содержания в сыворотке крови всех анализированных в работе цитокинов. В большей степени этот факт отличает провоспалительный медиатор ИЛ-6 (табл. 1).

Таблица / Table 1

Показатели врожденного иммунного ответа при различных вариантах клинического течения сезонного аллергического ринита в период обострения
Indices of the innate immune response in different variants of the clinical course of seasonal allergic rhinitis during an exacerbation

Параметры <i>Indicators</i>	Легкое течение <i>Mild form (n=34)</i>	Среднетяжелое течение <i>Moderate form (n=28)</i>	P	
НК (%) <i>NK (%)</i>	10.50 [7.00; 13.00]	11.20 [8.00; 14.00]	0,66	
НК (абс) <i>NK (abs)</i>	0.173 [0.106; 0.258]	0.179 [0.121; 0.232]	0,54	
НК цитолитические (%) <i>NK cytolytic (%)</i>	5.0 [3.0; 8.0]	6.00 [4.00; 10.00]	0,76	
НК цитолитические (абс) <i>NK cytolytic (abs)</i>	0.084 [0.058; 0.124]	0,106 [0,081; 0,202]	0,34	
Моноциты TLR2+ (%) <i>Monocytes TLR2+ (%)</i>	59.5 [49.0; 70.0]	60,50 [50,50; 68,00]	0,59	
Моноциты TL2+ (абс) <i>Monocytes TLR2+(abs)</i>	0.195 [0.121; 0.265]	0,177 [0,091; 0,253]	0,24	
Моноциты TL4+ (%) <i>Monocytes TL4+ (%)</i>	20.0 [11.0; 30.0]	20,00 [12,05; 29,50]	0,25	
Моноциты TL4+ (абс) <i>Monocytes TL4+(abs)</i>	0.056 [0.030; 0.110]	0,051 [0,029; 0,098]	0,34	
Продукция нейтрофилами АФК (у.е.) <i>Production of reactive oxygen species by neutrophils (c.u.)</i>	Спонтанная <i>Spontaneous</i>	97.0 [90.0; 107.0]	93,00 [85,00; 104,50]	0,51
	Стимулиров <i>Stimulated</i>	150.0 [142.0; 171.0]	136,0 [127,0; 163,5]	0,41
	К ст. <i>K st.</i>	1.60 [1.50; 1.70]	1,50 [1,40 ;1,60]	0,19
ИЛ-4 (пг/мл) <i>IL-4 (pg/ml)</i>	1.7 [0.5;2.1]	*3.8 [1.9;4.7]	0.01	

Параметры <i>Indicators</i>	Легкое течение <i>Mild form (n=34)</i>	Среднетяжелое течение <i>Moderate form (n=28)</i>	p
IL-6 (пг/мл) <i>IL-6 (pg/ml)</i>	2.3 [1.5;3.1]	*7,3[5.1;9.4]	0.001
IFN-γ (пг/мл) <i>IFN-γ (pg/ml)</i>	5.2[3.2;6.1]	*8.9 [7.0;11.2]	0.03
TNF-α (пг/мл) <i>TNF-α (pg/ml)</i>	1.1 [0.5;1.7]	*2,3 [1.7;3.4]	0.02

Примечание: различия статистически значимы при $p \leq 0,05$, согласно Манна-Уитни. Данные представлены в виде Me [Q1; Q3].

Note: the differences are statistically significant at $p < 0.05$, according to Mann-Whitney-test. Data are presented as Me [Q1; Q3].

Известен факт наличия персистирующего воспаления слизистой носа у пациентов с САР даже при отсутствии причинно-значимого аллергена [17,18]. Это обстоятельство определил интерес к анализу показателей врожденного иммунного ответа у этих же пациентов, но в стадии ремиссии. Нами установлено, что при легком варианте течения САР в сравнении с контрольными параметрами практически здоровых доноров снижена продукция активных форм кислорода нейтрофилами в тесте дополнительной стимуляции *in vitro* (НСТ ст., у.е. 141,5[125,0; 156,0] у.е., в контроле 203[192;217], $p=0,012$). В то же время показатели спонтанного НСТ-теста между группами не отличаются (соответственно 93,0[80,0; 98,0] у.е. и 90 [88; 91], у.е., $p=0,89$). Также обращает внимание значение параметра, отражающего функциональные свойства лимфоидной субпопуляции врожденного иммунитета. В циркуляции снижено количества CD16+Gr+-клеток (5,0[4,0; 8,0%, в контроле 10 [8; 12], $p=0,01$). В то же время не зарегистрированы статистически значимые различия экспрессии TLR 2 и TLR 4 клетками моноцитарного ряда, нет отличий и в сывороточном содержании медиаторов иммунных реакций. В период ремиссии САР среднетяжелого варианта течения в сравнении с контрольной группой снижены показатели стимулированного НСТ-теста (136,0 [127,0; 163,5] у.е., $p=0,02$), фиксируется уменьшение доли функционально активных CD16+Gr+-лимфоцитов (7,30 [3,50; 9,50] %, $p=0,014$) при сохранности в сравнении со значениями контроля количественных показателей НК, экспрессии клетками моноцитарного ряда TLR2 и TLR4, содержания в сыворотке крови цитокинов IL-4; IL-6; IFN-γ; TNF-α. Сопоставление данных, отражающих функциональные потенциалы клеточных компонентов врожденного иммунитета в условиях ремиссии САР средней и легкой степени тяжести, не выявило статистически значимых отличий метаболической активности нейтрофилов, моноцитарной экспрессии TLR 2 и TLR4, литических свойств НК, цитокинового профиля сыворотки крови.

Обсуждение

Стадия обострения САР легкой степени тяжести манифестирует усиление метаболической активности нейтрофильного звена и ослабление их адапционных ресурсов по отношению к параметрам практически здоровых. Снижение функциональных потенциалов также отличает популяцию натуральных киллеров. У больных

САР средней степени тяжести течения в стадию обострения в сравнении с контрольными цифрами изменения функционирования иммунной системы проявляются снижением резервов метаболической активности нейтрофильных фагоцитов и литических потенциалов натуральных киллеров. Весьма значимым фактором служит системная активация продукции цитокинов как провоспалительной, так и регуляторной направленности, при этом в большей степени увеличено содержание в периферическом кровотоке IL-6, также весьма интересен факт усиления синтеза медиаторов как Th1, так и Th2 профиля. Следует отметить, что именно это обстоятельство — продукция медиаторов иммунного ответа — отличает системную реакцию врожденного иммунного ответа в зависимости от степени тяжести клинического течения САР. Весьма важным результатом проведенного наблюдения является детекция изменений функционирования клеток врожденного иммунного ответа у больных САР по сравнению с контрольными критериями в отсутствие причинно-значимых аллергенов. Изменения у больных легкой степени в период клинической ремиссии определяются снижением показателей эффекторных потенциалов нейтрофилов и натуральных киллеров. В условиях отсутствия палинции и клинических проявлений САР среднетяжелого варианта течения продолжает фиксироваться угнетение адапционных резервов кислород-зависимого метаболизма нейтрофильных гранулоцитов и цитолитического потенциала НК-клеток, а принципиальных отличий от данных аналогичного периода у пациентов с легким вариантом течения не зафиксировано. Если особенности функционирования иммунной системы у больных САР в стадию обострения оправданы текущим аллергическим воспалением, то отличные от контрольных данных количественные и функциональные показатели врожденного иммунитета в стадии клинической ремиссии являются объективным доказательством нарушения системного иммунного реагирования даже в условиях отсутствия причинно-значимого аллергена и на самых ранних стадиях болезни.

Заключение

Совокупность представленных данных позволяет констатировать, что изменения реагирования клеточных компонентов врожденного иммунного ответа у больных САР формируются на самых ранних этапах клинической манифестации, стабильны вне сезона палинции

и степени тяжести, ключевым проявлениями прогрессии является цитокиновый дисбаланс. Угнетение адаптационного потенциала нейтрофильных фагоцитов,

литической активности натуральных киллеров может играть значимую роль при развитии осложнений САР, обусловленных вторичной иммунной недостаточностью.

ЛИТЕРАТУРА

- Ильина Н.И., Лусс Л.В., Курбачева О.М., Назарова Е.В., Павлова К.С. Влияние климатических факторов на спектр и структуру аллергических заболеваний на примере Московского региона. *Российский аллергологический журнал*. 2014;(2):25-31. eLIBRARY ID: 21503934
- Хайтов М.Р., Намазова-Баранова Л.С., Ильина Н.И., Курбачёва О.М., Bachert C, и др. ARIA 2019: алгоритмы оказания помощи при аллергическом рините в России. *Российский Аллергологический Журнал*. 2020;17(1):7-22. DOI: 10.36691/RAJ.2020.17.1.001
- Гущин И.С. IgE-опосредованная гиперчувствительность как ответ на нарушение барьерной функции тканей. *Иммунология*. 2015;36(1):45-52. eLIBRARY ID: 23183300
- Tohidinik HR, Mallah N, Takkouche B. History of allergic rhinitis and risk of asthma; a systematic review and meta-analysis. *World Allergy Organ J*. 2019;12(10):100069. DOI: 10.1016/j.waojou.2019.100069
- Солдатов А.А., Авдеева Ж.И., Медуницын Н.В. Механизмы аллергической реакции немедленного типа, препараты и методы специфической иммунотерапии. *Иммунология*. 2016;37(1):51-60. DOI: 10.18821/0206-4952-2016-37-1-51-60
- Kappen JH, Durham SR, Veen HI, Shamji MH. Applications and mechanisms of immunotherapy in allergic rhinitis and asthma. *Ther Adv Respir Dis*. 2017;11(1):73-86. DOI: 10.1177/1753465816669662
- Zielen S, Devillier P, Heinrich J, Richter H, Wahn U. Sublingual immunotherapy provides long-term relief in allergic rhinitis and reduces the risk of asthma: A retrospective, real-world database analysis. *Allergy*. 2018;73(1):165-177. DOI: 10.1111/all.13213
- Сизякина Л.П., Андреева И.И., Семенова Н.И. Особенности иммунного статуса больных среднетяжелой формой сезонного аллергического ринита. *Российский аллергологический журнал*. 2016;(6):18-22. eLIBRARY ID: 28125275
- Лусс Л.В., Ильина Н.И., Шульженко А.Е., Назарова Е.В., Шартанова Н.В., Сидорович О.И. Основные причины и факторы формирования иммунных дисфункций у человека и современные подходы к их коррекции. *Российский аллергологический журнал*. 2019;16(2):82-92. eLIBRARY ID: 38595682
- Ebbo M, Crinier A, Vély F, Vivier E. Innate lymphoid cells: major players in inflammatory diseases. *Nat Rev Immunol*. 2017;17(11):665-678. DOI: 10.1038/nri.2017.86
- Schleimer RP. Immunopathogenesis of Chronic Rhinosinusitis and Nasal Polyposis. *Annu Rev Pathol*. 2017;12:331-357. DOI: 10.1146/annurev-pathol-052016-100401
- Takabayashi T, Schleimer RP. Formation of nasal polyps: The roles of innate type 2 inflammation and deposition of fibrin. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(3):740-750. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.01.027
- Barrett NA, Shalek AK. Revisiting airway epithelial remodeling in type 2 immunity: Beyond goblet cell metaplasia. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;144(5):1158-1160. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.09.017
- Клиническая иммунология и аллергология: Федеральные клинические рекомендации. Под ред.: Хайтова Р.М., Ильиной Н.И. М.: Фармус Принт Медиа; 2015.

REFERENCES

- Ilyina N.I., Luss L.V., Kurbacheva O.M., Nazarova E.V., Pavlova K.S. The influence of climatic factors on the spectrum and structure of allergic diseases in the case of the Moscow region. *Russian journal of allergy*. 2014;(2):25-31. (In Russ.) eLIBRARY ID: 21503934
- Khaitov M.R., Namazova-Baranova L.S., Ilyina N.I., Kurbacheva O.M., Bachert C. et al. 2019 ARIA: care pathways for allergic rhinitis in Russia. *Russian Journal of Allergy*. 2020;17(1):7-22. (In Russ.) DOI: 10.36691/RAJ.2020.17.1.001
- Gushchin I.S. IgE-mediated hypersensitivity as a response to barrier tissue disfunction. *Immunologiya*. 2015;36(1):45-52. (In Russ.) eLIBRARY ID: 23183300
- Tohidinik HR, Mallah N, Takkouche B. History of allergic rhinitis and risk of asthma; a systematic review and meta-analysis. *World Allergy Organ J*. 2019;12(10):100069. DOI: 10.1016/j.waojou.2019.100069
- Soldatov A.A., Avdeeva Zh.I., Medunitsin N.V. Mechanisms of allergic reactions of immediate type, drugs and methods of immunotherapy. *Immunologiya*. 2016;37(1):51-60. (In Russ.) DOI: 10.18821/0206-4952-2016-37-1-51-60
- Kappen JH, Durham SR, Veen HI, Shamji MH. Applications and mechanisms of immunotherapy in allergic rhinitis and asthma. *Ther Adv Respir Dis*. 2017;11(1):73-86. DOI: 10.1177/1753465816669662
- Zielen S, Devillier P, Heinrich J, Richter H, Wahn U. Sublingual immunotherapy provides long-term relief in allergic rhinitis and reduces the risk of asthma: A retrospective, real-world database analysis. *Allergy*. 2018;73(1):165-177. DOI: 10.1111/all.13213
- Sizyakina L.P., Andreeva I.I., Semenova N.I. Immune parameters in moderate seasonal allergic rhinitis. *Russian Journal of Allergy*. 2016;(6):18-22. (In Russ.) eLIBRARY ID: 28125275
- Luss L.V., Ilyina N.I., Shuljenko A.E., Nazarova E.K., Shartanova N.V., Sidorovich O.I. The main causes and factors of immune dysfunctions in humans and modern approaches to their correction. *Russian Journal of Allergy*. 2019;16(2):82-92. (In Russ.) eLIBRARY ID: 38595682
- Ebbo M, Crinier A, Vély F, Vivier E. Innate lymphoid cells: major players in inflammatory diseases. *Nat Rev Immunol*. 2017;17(11):665-678. DOI: 10.1038/nri.2017.86
- Schleimer RP. Immunopathogenesis of Chronic Rhinosinusitis and Nasal Polyposis. *Annu Rev Pathol*. 2017;12:331-357. DOI: 10.1146/annurev-pathol-052016-100401
- Takabayashi T, Schleimer RP. Formation of nasal polyps: The roles of innate type 2 inflammation and deposition of fibrin. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(3):740-750. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.01.027
- Barrett NA, Shalek AK. Revisiting airway epithelial remodeling in type 2 immunity: Beyond goblet cell metaplasia. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;144(5):1158-1160. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.09.017
- Khaitova R.M., Ilyina N.I., eds. *Clinical immunology and allergology: Federal clinical guidelines*. Moscow: Farmus Print Media; 2015. (In Russ.)

15. Яшина Л.А., Игнатиева В.И. Возможности азеластина в лечении сезонного аллергического ринита в формате нового исследования MR4001. *Астма та алергія*. 2013;(1):55-58.
16. Juniper EF, Thompson AK, Ferrie PJ, Roberts JN. Validation of the standardized version of the Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104(2 Pt 1):364-9. DOI: 10.1016/s0091-6749(99)70380-5
17. Косаковский А.Л., Гавриленко Ю.В. Аллергический ринит: этиология, патогенез, клинические проявления и патогенетически обоснованная терапия. *Укр. мед. журн.* 2013;(6):48-51.
18. Курбачева О.М., Польнер С.А., Смирнов Д.С. Аллергический ринит. Вечная проблема и ее современное решение. *Медицинский Совет*. 2015;(3):84-91. DOI: 10.21518/2079-701X-2015-3-84-91
15. Yashina L.A., Ignatieva V.I. Features azelastine in the treatment of seasonal allergic rhinitis in the format of the new MR4001 research. *Asthma and allergy*. 2013;(1):55-58. (In Russ.)
16. Juniper EF, Thompson AK, Ferrie PJ, Roberts JN. Validation of the standardized version of the Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104(2 Pt 1):364-9. DOI: 10.1016/s0091-6749(99)70380-5
17. Kosakovsky A.L., Gavrilenko Yu.V. Allergic rhinitis: etiology, pathogenesis, clinical manifestations and pathogenetically based therapy. *Ukrainian Medical Journal*. 2013;6:48-51(In Russ.)
18. Kurbacheva O.M., Polner S.A., Smirnov D.S. Allergic rhinitis. Perpetual problem and current solutions. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2015;(3):84-91. (In Russ.) DOI: 10.21518/2079-701X-2015-3-84-91

Информация об авторах

Сизякина Людмила Петровна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической иммунологии и аллергологии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, msiziakina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5716-4397>

Андреева Ирина Ивановна, д.м.н., профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, iai3012@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7735-4275>

Семенова Наталья Ивановна, к.м.н., врач аллерголог-иммунолог консультативно-диагностического отделения, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, nata.semyonova2012@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2281-4684>

Харитоновна Мария Владимировна, к.м.н., заведующая лабораторией клинической иммунологии и аллергологии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, mari.kharitonova.80@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0806-6437>

Вклад авторов

Л.П. Сизякина — разработка концепции и дизайна исследования;

Н.И. Семенова, М.В. Харитоновна — получение и обработка данных;

И.И. Андреева — анализ данных и написание текста рукописи.

Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information about the authors

Lyudmila P. Sizyakina, Dr. Sci. (Med.), professor, head of the department of clinical immunology and allergology. Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, msiziakina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5716-4397>

Irina I. Andreeva, Dr. Sci. (Med.), professor of the department of clinical immunology and allergology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, iai3012@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7735-4275>

Natalya I. Semenova, Cand. Sci. (Med.), Consultative and Diagnostic Department, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russianata.semyonova2012@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2281-4684>

Maria V. Kharitonova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Clinical Immunology and Allergology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, mari.kharitonova.80@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0806-6437>

Authors' contribution

L.P. Sizyakina — development of the concept and design of the study;

N.I. Semenova, M.V. Kharitonova — obtaining and analysis of the data;

I.I. Andreeva — writing the text of the manuscript;

Conflict of interest.

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / Received: 06.10.2021

Доработана после рецензирования / Revised: 26.10.2021

Принята к публикации / Accepted: 26.10.2021