

ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА ПРИ ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ У ДЕТЕЙ

Ганковская Л.В.¹, Намазова-Баранова Л.С.², Порядин Г.В.¹,
Греченко В.В.¹, Ганковский В.А.², Алексеева А.А.², Салмаси Ж.М.¹,
Казимирский А.Н.¹, Брагвадзе Б.Г.¹, Свитич О.А.¹

¹ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»,
Москва, Россия

² ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства
здравоохранения РФ, Москва, Россия

Резюме. В настоящее время активно исследуется роль механизмов врожденного иммунитета в патогенезе бронхиальной астмы, в частности TLRs и цитокинов. В исследование были включены 42 пациента с бронхиальной астмой тяжелой степени в возрасте от 3-х до 12-ти лет и 67 здоровых детей того же возраста. Методом ПЦР-РВ оценивалась экспрессия генов TLR2, TLR4, TLR9 в соскобах со слизистых полости носа; методом иммуноферментного анализа оценивались цитокины (IL-33, TSLP, IL-4, TGF- β 1 и IL-28B) в назальных смывах. В результате проведенного исследования в соскобах со слизистой полости носа пациентов с бронхиальной астмой по сравнению со здоровыми детьми показано повышение экспрессии генов TLR2, TLR4, TLR9. Параллельно проведен анализ содержания важных цитокинов, секретируемых эпителием респираторного тракта при активации TLRs. При исследовании концентрации IL-33, TSLP, IL-4 в назальных смывах было выявлено достоверное повышение значений концентраций этих цитокинов в группе больных тяжелой степенью БА относительно группы контроля. Исследование уровня TGF- β в смывах из полости носа выявило выраженное, достоверное снижение уровня данного регуляторного цитокина в группе больных детей с БА. Важно отметить, что при оценке содержания противовирусного цитокина IL-28B в группе больных БА тяжелой степени выявлена тенденция к снижению в сравнении с показателями контроля.

Таким образом, можно заключить, что у больных тяжелой формой БА имеются нарушения в системе врожденного иммунитета на локальном уровне, проявляющиеся в гиперэкспрессии генов TLRs, увеличении выработки провоспалительных и эпителиальных цитокинов, снижении продукции противовирусного цитокина IL-28B и TGF- β 1.

Ключевые слова: TLR2, TLR4, TLR9, провоспалительные цитокины, экспрессия гена, бронхиальная астма

Адрес для переписки:

Свитич Оксана Анатольевна
ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский
медицинский университет имени Н.И. Пирогова»
117513, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 9.
Тел.: 8 (926) 148-83-22.
E-mail: svitichoa@yandex.ru

Address for correspondence:

Svitich Oksana A.
N. Pirogov Russian National Research Medical University
117513, Russian Federation, Moscow, Ostrovitianova str., 1,
bldg 9.
Phone: 7 (926) 148-83-22.
E-mail: svitichoa@yandex.ru

Образец цитирования:

Л.В. Ганковская, Л.С. Намазова-Баранова,
Г.В. Порядин, В.В. Греченко, В.А. Ганковский,
А.А. Алексеева, Ж.М. Салмаси, А.Н. Казимирский,
Б.Г. Брагвадзе, О.А. Свитич «Изменение показателей
врожденного иммунитета при тяжелой бронхиальной
астме у детей» // Медицинская иммунология, 2019.
Т. 21, № 1. С. 99-106.
doi: 10.15789/1563-0625-2019-1-99-106
© Ганковская Л.В. и соавт., 2019

For citation:

L.V. Gankovskaya, L.S. Namazova-Baranova, G.V. Poriadin,
V.V. Grechenko, V.A. Gankovsky, A.A. Alekseeva,
Zh.M. Salmashi, A.N. Kazimirsky, B.G. Bragvadze,
O.A. Svitich "Changes of innate immunity indexes in severe
asthma in children", Medical Immunology (Russia)/
Meditsinskaya Immunologiya, 2019, Vol. 21, no. 1,
pp. 99-106.
doi: 10.15789/1563-0625-2019-1-99-106
DOI: 10.15789/1563-0625-2019-1-99-106

CHANGES OF INNATE IMMUNITY INDEXES IN SEVERE ASTHMA IN CHILDREN

Gankovskaya L.V.^a, Namazova-Baranova L.S.^b, Poriadin G.V.^a, Grechenko V.V.^a, Gankovsky V.A.^b, Alekseeva A.A.^b, Salmashi Zh.M.^a, Kazimirsky A.N.^a, Bragvadze B.G.^a, Svitich O.A.^a

^a N. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

^b National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

Abstract. At the present time, the role of innate immunity in pathogenesis of bronchial asthma (BA) is actively studied, in particular, significance of TLRs and cytokines. The study included 42 patients with severe bronchial asthma (from 3 to 12 years old), and 67 healthy children at the same age. Expression of TLR2, TLR4, and TLR9 genes was evaluated by PCR-RT from the scrapings of nasal mucosa; cytokines (IL-33, TSLP, IL-4, TGF- β 1 and IL-28B) were assayed in nasal swabs by ELISA technique. The main results were as follows: an increased gene expression of TLR2, TLR4, TLR9 genes was revealed in the nasal mucosa scraps from the patients with bronchial asthma as compared to healthy children. We have also measured the contents of important cytokines secreted by the respiratory epithelium in the course of TLRs activation. The study of IL-33, TSLP, IL-4 in nasal samples revealed significantly increased concentrations of these cytokines in the patients with severe BA against the control group. A study of TGF- β levels in nasal cavity swabs revealed a significant decrease of this regulatory cytokine in the group of pediatric patients with asthma. Worth of note, evaluation of antiviral IL-28B cytokine in the group of patients with severe BA showed a significant downward trend, in comparison to the control indexes. Hence, one may conclude on some disturbances of local innate immunity system in the patients with severe BA which manifest as hyperexpression of TLRs genes, increased production of proinflammatory and epithelial cytokines, decreased production of antiviral IL-28B cytokine, and TGF- β 1.

Keywords: TLR2, TLR4, TLR9, proinflammatory cytokine, expression, asthma

Введение

В последние годы наблюдается тенденция к увеличению заболеваемости бронхиальной астмой (БА) и ее тяжелому течению. Эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что по меньшей мере 5-10% детской популяции и 5% взрослой страдает БА [6]. В связи с этим проводится углубленное изучение иммунопатогенеза БА с целью совершенствования методов диагностики, лечения и профилактики.

Наибольшее значение в иммунопатогенезе БА у детей имеет IgE-опосредованный механизм формирования атопического фенотипа.

В настоящее время активно исследуется роль механизмов врожденного иммунитета в патогенезе БА. Это обусловлено важной ролью врожденного иммунитета в развитии воспаления, являющегося неотъемлемым компонентом БА, а также тем фактом, что вирусные и бактериальные инфекции вызывают тяжелые обострения БА у 85% детей [16].

В работах последних лет получены новые доказательства важной роли эпителиальных клеток респираторного тракта в патогенезе БА. Респираторный эпителий представляет

физиологический и иммунологический барьер на пути проникновения патогенов и аллергенов. Имеются данные о недостаточной барьерной функции эпителиальных клеток дыхательных путей у пациентов с астмой [12]. Эпителий рассматривают в качестве полноценного участника мукозального иммунитета, выполняющего функции удаления патогенов за счет мукоцилиарного клиренса, распознавания патогенов и аллергенов паттерн-распознающими рецепторами (TLRs), секреции ряда цитокинов и противомикробных пептидов [8]. Кроме того, клетки слизистой имеют выраженное влияние на характер активации дендритных клеток (ДК) и дальнейшее формирование Th1- или Th2-типов иммунного ответа. Эта функция реализуется благодаря цитокинам, секретлируемым эпителиальными клетками тимусного стромального лимфопоэтина (tymic stromal lymphopoietin – TSLP), IL-25 и IL-33. TSLP стимулирует аллергическое воспаление, развивающееся в зоне контакта эпителиальных клеток и дендритных клеток (ДК), активируя способность миелоидных ДК индуцировать Th2-воспалительный от-

вет [15]. Кроме того, TSLP способен напрямую взаимодействовать с тучными клетками, стимулируя синтез цитокинов.

Среди недавно открытых цитокинов большое внимание привлекает IL-33, относящийся к семейству провоспалительного цитокина IL-1. IL-33 стимулирует развитие ДК, приводя их к выраженной способности активировать CD4⁺Т-лимфоциты, что проявляется в значительной продукции последними IL-5 и IL-13. Кроме того, IL-33 является хемоаттрактантом для Th2. Продукцируемые ими цитокины (IL-4, IL-5, IL-9, IL-13) увеличивают продукцию IgE, количество эозинофилов, базофилов и тучных клеток, которые влияют на гладкомышечные и слизистые клетки дыхательных путей. Все это приводит к гиперактивности дыхательных путей — одному из главных звеньев патогенеза БА [3, 5]. В связи с этим изучение данного цитокина при БА весьма актуально.

Синтез TSLP и IL-33 инициируется при взаимодействии Toll-подобных рецепторов эпителиальных клеток с различными лигандами (аллергенами, патогенами и др.). Наиболее важным представляется изучение TLR2, TLR4 и TLR9, так как данные рецепторы распознают широкий спектр лигандов как микробного происхождения, так и ряда аллергенов [9]. Показано, что аллергены клещей домашней пыли активируют TLR4-опосредованные механизмы, вызывающие переключение дифференцировки Т-лимфоцитов по пути Th2-клеток.

В последнее время изучается роль регуляторного цитокина TGF- β в патогенезе БА, и результаты являются весьма противоречивыми. Существует мнение, что TGF- β 1 выступает в качестве противовоспалительного цитокина, т.е. подавляет аллергическое воспаление [10]. Однако в ряде работ показано повышение содержания и активности цитокина TGF- β 1 у больных БА, особенно после контакта с аллергеном, что ведет к увеличению количества воспалительных клеток в бронхах [18]. TGF- β 1 действует также на фибробласты, эндотелиальные клетки и гладкую мускулатуру дыхательных путей и способствует формированию ремоделирования дыхательных путей при БА [17].

Таким образом, эпителий респираторного тракта является информативным объектом исследования для изучения механизмов патогенеза БА. Однако прогностическая ценность бронхоальвеолярного лаважа во многом ограничена вследствие инвазивности доступа для получения исследуемого материала. В последние годы внимание исследователей в качестве материала для неинвазивной диагностики привлекает эпителий слизистой полости носа. Взятие материала

с внутренней поверхности носовой полости — неинвазивная процедура и может быть применима для диагностики заболеваний дыхательных путей у детей [3].

Необходимо отметить, что механизм формирования неконтролируемого течения бронхиальной астмы не до конца изучен. Сохраняется необходимость дальнейшего исследования иммунопатогенеза бронхиальной астмы для выявления маркеров тяжелого течения заболевания у детей.

Цель исследования — изучить особенности врожденного иммунитета на уровне слизистой оболочки полости носа у детей с тяжелой бронхиальной астмой.

Материалы и методы

В исследование включено 42 пациента с бронхиальной астмой тяжелой степени в возрасте от 3-х до 12-ти лет, находившихся на обследовании и лечении в отделении аллергологии ФГАУ «ННПЦЗД» Министерства здравоохранения России. Перед включением в исследование было получено информированное согласие у родителей пациентов. Основными критериями для включения в исследование были: верифицированный диагноз тяжелой БА, подтвержденный атопический фенотип (положительные кожные пробы, повышение уровня сывороточного иммуноглобулина E), возраст от 3-х до 12-ти лет. Диагноз устанавливался в соответствии с критериями GINA (2016 г.) [14]. Критерии исключения — наличие на момент исследования вирусной инфекции, острых воспалительных заболеваний, патологии ЛОР-органов. Контрольную группу составили 67 здоровых детей того же возраста.

С целью исследования экспрессии генов TLR2, TLR4, TLR9 проводился метод полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Из соскобов со слизистой оболочки выделяли общую РНК методом аффинной сорбции на частицах силикагеля, используя набор для выделения РНК «АмплиПРАЙМ Рибо-сорб» (ИнтерЛабСервис, РФ) по инструкции производителя. Реакцию обратной транскрипции проводили с использованием «Набора для проведения реакции обратной транскрипции» (Синтол, РФ) для синтеза первой цепи ДНК на матрице РНК интересующего гена (TLR2, TLR4, TLR9) для последующего определения числа копий с помощью ПЦР в реальном времени. Реакцию проводили с применением «Набора реагентов для проведения ПЦР-РВ в присутствии SYBR Green I» и праймеров, синтезированных на фирме «Синтол», РФ [15]. Реакцию проводили в амплификаторе ДТ-96. Анализ результатов проводили относительным методом измерений [7].

Определение цитокинов методом иммуноферментного анализа

В качестве материала исследования были использованы смывы со слизистой полости носа пациентов с БА и здоровых детей. Для получения назального смыва в носовой ход вводили по 1 мл теплого стерильного изотонического раствора натрия хлорида. Промывную жидкость собирали в одну стерильную пробирку. Перед исследованием во всех пробах проводили оценку содержания белка на микроспектрофотометре NanoDrop™ 2000. Содержание цитокинов представлено в пикограммах в пересчете на миллиграмм белка.

Для определения содержания IL-28B в назальных смывах применяли набор для иммуноферментного определения IL-28B человека ELISA Kit for Interleukin 28B (Cloud-Clone Corp., США) «сэндвич»-методом строго по протоколу фирмы-производителя.

Для определения концентрации IL-33, IL-4 и TGF-β1 в назальных смывах и сыворотке крови применяли наборы для иммуноферментного анализа Human IL-33 Platinum ELISA, Human IL-4 Platinum ELISA, Human TGF beta 1 Platinum ELISA (Affymetrix eBioscience, San Diego, CA, США) согласно инструкции фирмы-производителя.

С целью количественного анализа TSLP в смывах из полости носа и сыворотке крови применяли набор Quantikine ELISA Human TSLP Immunoassay (R&D systems, США).

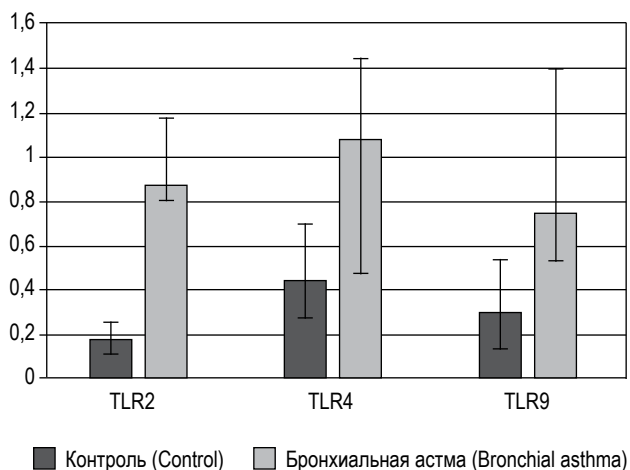


Рисунок 1. Экспрессия генов TLR2, TLR4, TLR9 в клетках слизистой полости носа у здоровых детей и больных бронхиальной астмой

Примечание. По оси ординат данные представлены в относительных единицах в виде медианы ($Q_{0.25}$ - $Q_{0.75}$).

Figure 1. Expression of TLR2, TLR4, TLR9 genes in nasal mucosa cells in healthy children and in patients with bronchial asthma

Note. On the ordinate axis, the data are presented in relative units in the form of a median ($Q_{0.25}$ - $Q_{0.75}$).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программного обеспечения Statistica 6. Данные представлены в виде медианы и 25-75 перцентилей. Достоверные различия между группами рассчитывали, используя непараметрический критерий Манна-Уитни. Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

На первом этапе проведена оценка экспрессии генов распознающих рецепторов врожденного иммунитета TLR2, TLR4 и TLR9 в соскобах слизистой оболочки носа детей с тяжелой формой БА и здоровых детей того же возраста (рис. 1). Выбор данных рецепторов обусловлен широким спектром лигандов, распознаваемых этими рецепторами. В частности, TLR2 распознает PAMP микоплазм, грамположительных бактерий, TLR4 распознает PAMP грамотрицательных бактерий, белки теплового шока, а также некоторые аллергены [8]. TLR9 активируется метилированными CpG-повторами ДНК-вирусов и бактерий [4].

В группе детей с тяжелой астмой выявлено значительное повышение экспрессии гена TLR2 в 6,5 раза ($p \leq 0,01$) по сравнению с группой здоровых детей (рис. 1).

Экспрессия генов TLR4 и TLR9 у детей с тяжелой формой БА в 2,5 раза превышала данные показатели контрольной группы ($p \leq 0,05$). Таким образом, наблюдается активация экспрессии генов распознающих рецепторов врожденного иммунитета слизистой оболочки полости носа у детей с БА.

Параллельно проведен анализ содержания IL-33 и TSLP-важных цитокинов, секретируемых эпителием респираторного тракта при активации TLRs.

При исследовании концентрации IL-33 в назальных смывах было выявлено достоверное повышение значений концентраций в группе больных тяжелой степенью БА (42,5 пг/мг белка) относительно группы контроля ($p = 0,016$) (рис. 2). У пациентов с БА содержание TSLP составило 91,7 (84,5; 107,9) пг/мг белка, что в 2,4 раза превышает показатель группы контроля (37,2 (25,2; 73,6) пг/мг) ($p \leq 0,05$) (рис. 2).

При оценке уровня цитокина IL-4 в группе пациентов с тяжелой формой БА обнаружено достоверное повышение данного цитокина в назальных смывах по сравнению с контролем ($p \leq 0,05$). Содержание IL-4 составило 6,2 пг/мг белка (3,3; 8,5). Следует отметить, что локальный уровень IL-4 был значительно ниже других исследуемых цитокинов.

Исследование уровня TGF-β в смывах из полости носа выявило выраженное достоверное снижение уровня данного регуляторного цитоки-

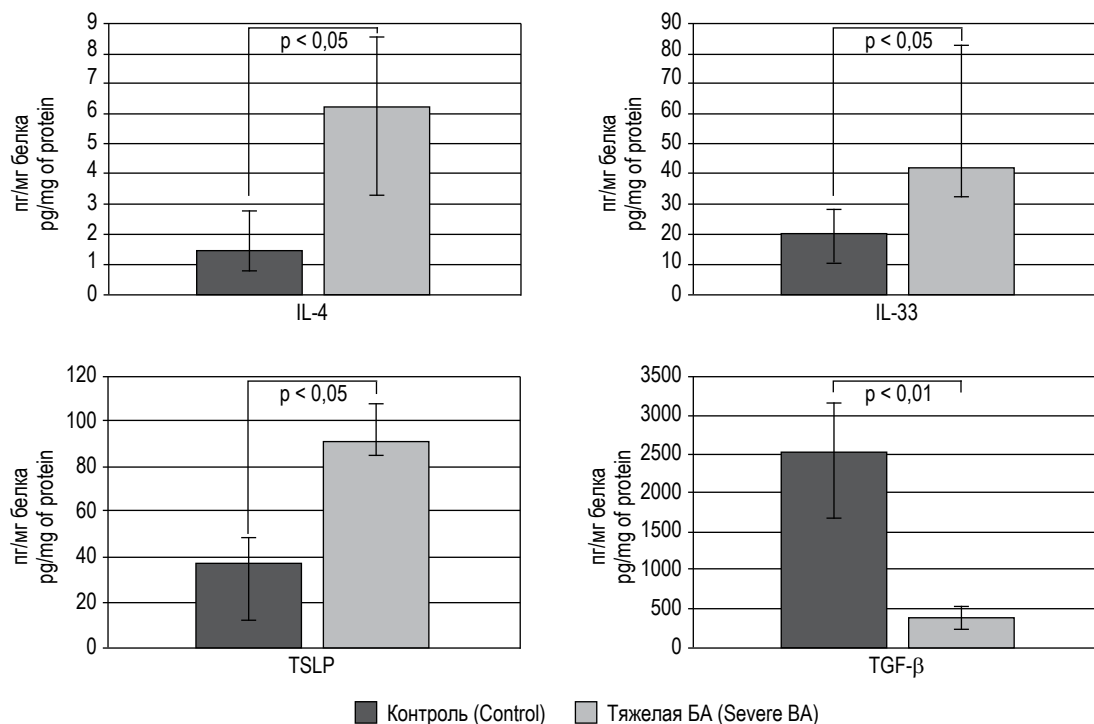


Рисунок 2. Содержание IL-4, IL-33, TSLP, TGF-β в смывах со слизистой полости носа у здоровых детей и больных бронхиальной астмой

Примечание. По оси ординат представлено содержание цитокинов в назальных смывах в пг/мг белка.

Figure 2. Cytokine content (IL-4, IL-33, TSLP, TGF-β) in the lavages from the nasal cavity in healthy children and patients with bronchial asthma

Note. On the ordinate axis: cytokine concentration normalized per 1 mg of protein.

на в группе больных детей с БА. Так, содержание TGF-β в назальных смывах у детей с БА составило 385,1 (47,7; 971,4) пг/мг белка, что в 6,5 раз ниже показателя группы контроля (2-532,9 (1687,5; 3175,8) пг/мг) (рис. 2).

Важно отметить, что при оценке содержания противовирусного цитокина IL-28B в группе больных БА тяжелой степени (8,4 (6-10,9) пг/мг) выявлена тенденция к снижению в сравнении с показателями контроля, который составил 11,9 (10,8-12,7) пг/мг белка [1].

Обсуждение

В настоящее время клетки слизистой оболочки рассматриваются как иммунологически активный барьер [2]. Ключевую роль в иницировании иммунной реакции в ответ на попадание патогенных микроорганизмов, аллергенов на слизистые респираторного тракта отводят врожденному иммунитету, а именно распознающим рецепторам (TLRs) и цитокинам.

Полученные нами результаты об увеличении уровня экспрессии генов TLR2, TLR4, TLR9 согласуются с работой Diogenes S. Ferreira и соавт., которые выявили увеличение экспрессии самих рецепторов TLR2, TLR3 и TLR4 на эпителиаль-

ных клетках слизистых дыхательных путей у пациентов с тяжелой БА иммуногистохимическим методом [13].

Гиперэкспрессия TLRs эпителиальными клетками приводит к повышенной выработке провоспалительных цитокинов и хемокинов. Ранее нами было показано значительное увеличение концентрации IL-1, IL-6, IL-8, TNF в смывах со слизистой полости носа у детей с тяжелой формой БА [2]. При этом уровень TGF-β был в 6,5 раза снижен у пациентов с БА по сравнению с группой здоровых детей. Можно предположить, что при тяжелой форме БА наблюдается переключение сигнальных каскадов в клетках эпителия, направленных на выработку провоспалительных цитокинов. Содержание противовирусного цитокина IL-28B было снижено, что свидетельствует о дефекте противовирусной защиты на уровне слизистой оболочки у больных тяжелой БА. Выявленный дисбаланс можно рассматривать как важный механизм формирования и самой БА, и ее вирус-индуцированных осложнений [1].

Наряду с повышенной экспрессией генов TLRs, у больных с БА выявлено повышенное содержание цитокинов TSLP и IL-33, секретируе-

мых эпителиальными клетками слизистой оболочки полости носа. Данные цитокины обладают иммунорегуляторным действием – активируют ДК, формируют Th2-тип иммунного ответа. Более того, через активацию ILC2 они способствуют выработке цитокинов (IL-4, IL-9, IL-13) и развитию аллергического типа воспаления [11].

Таким образом, можно заключить, что у больных тяжелой формой БА имеются нарушения в системе врожденного иммунитета на локальном уровне, проявляющиеся в гиперэкспрессии генов TLRs, увеличении выработки провоспалительных и эпителиальных цитокинов, снижении

продукции противовирусного цитокина IL-28B и TGF- β 1.

Новый взгляд на механизмы врожденного иммунитета, и в первую очередь на систему распознающих рецепторов TLR2, TLR4, TLR9, эпителиальных цитокинов TSLP и IL-33, открывает новые подходы к диагностике и лечению бронхиальной астмы у детей.

Выявленные нами особенности некоторых иммунологических показателей врожденного иммунитета можно рекомендовать в качестве критериев прогноза неконтролируемого течения бронхиальной астмы у детей.

Список литературы / References

1. Ганковская Л.В., Намазова-Баранова Л.С., Свитич О.А., Брагвадзе Б.Г., Алексеева А.А., Ганковский В.А. Особенности экспрессии IL-28B у детей с бронхиальной астмой // Российский иммунологический журнал, 2017. № 4. С. 641-646. [Gankovskaya L.V., Namazova-Baranova L.S., Svitich O.A., Bragvadze B.G., Alekseeva A.A., Gankovsky V.A. Expression features of IL-28B in children with asthma. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2017, no. 4, pp. 641-646. (In Russ.)]
2. Ганковская Л.В., Намазова-Баранова Л.С., Хорева М.В., Брагвадзе Б.Г., Огурцова А.Д., Алексеева А.А., Ганковский В.А., Свитич О.А. Особенности экспрессии Toll-подобного рецептора 2 и Toll-подобного рецептора 4 у детей с бронхиальной астмой // Медицинская иммунология, 2017. Т. 19, № 4. С. 431-440. [Gankovskaya L.V., Namazova-Baranova L.S., Khoreva M.V., Bragvadze B.G., Ogurtsova A.D., Alekseeva A.A., Gankovsky V.A., Svitich O.A. Expression features of Toll-like receptor 2 and Toll-like receptor 4 in children with asthma. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2017, Vol. 19, no. 4, pp. 431-440. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2017-4-431-440.
3. Ганковская Л.В., Свитич О.А., Зайцева М.А. Молекулярно-генетические механизмы врожденного иммунитета в патогенезе бронхиальной астмы // Аллергология и иммунология, 2015. Т. 16, № 4. С. 368-370. [Gankovskaya L.V., Svitich O.A., Zaitseva M.A. Molecular-genetic mechanisms of innate immunity in the pathogenesis of bronchial asthma. *Allergologiya i immunologiya = Allergology and Immunology*, 2015, Vol. 16, no. 4, pp. 368-370. (In Russ.)]
4. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Мешкова Р.Я. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2011. С. 148-165. [Kovalchuk L.V., Gankovskaya L.V., Meshkova R.Ya. *Klinicheskaja immunologija i allergologija s osnovami obshhej immunologii*. Moscow: GEOTAR-Media, 2011, pp. 148-165.
5. Колобов В.В. Интерлейкин 33 – ключевой посредник в реализации иммунного ответа // Цитокины и воспаление, 2011. № 3. С. 5-9. [Kolobov V.V. Interleukin 33 is a key mediator of immune response. *Tsitokiny i vospalenie = Cytokines and Inflammation*, 2011, no. 3, pp. 5-9. (In Russ.)]
6. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». Российское респираторное общество, Педиатрическое респираторное общество, Федерация педиатров стран СНГ, 2017. [The national program “Bronchial asthma in children. The strategy of treatment and prevention”. Russian Respiratory Society, Pediatric Respiratory Society, Federation of Pediatricians of the CIS countries, 2017].
7. Ребриков Д.В., Саматов Г.А., Трофимов Д.Ю., Семенов П.А., Савилова А.М., Кофиади И.А., Абрамов Д.Д. ПЦР в реальном времени. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2009. 215 с. [Rebrikov D.V., Samatov G.A., Trofimov D.Yu., Semenov P.A., Savilova A.M., Kofiadi I.A., Abramov D.D. PCR in real time]. Moscow: BINOM. Laboratory of Knowledge, 2009. 215 p.
8. Ярилин А.А. Иммунология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 749 с. [Yarilin A.A. *Immunology*]. Moscow: GEOTAR-Media, 2010. 749 p.
9. Bezemer G.F., Sagar S., van Bergenhenegouwen J., Georgiou N.A., Garssen J., Kraneveld A.D., Folkerts G. Dual role of Toll-like receptors in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacol. Rev.*, 2012, Vol. 64, no. 2, pp. 337-358.
10. Bosse Y., Rola Pleszczynski M. Controversy surrounding the increased expression of TGF beta 1 in asthma. *Respir. Res.*, 2007, no. 8, p. 66.
11. Cayrol C., Girard J. IL-33: an alarmin cytokine with crucial roles in innate immunity, inflammation and allergy. *Curr. Opin. Immunol.*, 2014, no. 31, pp. 31-37.
12. Cookson W. The immunogenetics of asthma and eczema: a new focus on the epithelium. *Nat. Rev. Immunol.*, 2004, no. 4, pp. 978-988.

13. Ferreira D.S., Annoni R., Silva L.F.F., Buttignol M., Santos A.B.G., Medeiros M.C.R., Andrade L.N.S., Yick C.Y., Sterk P.J., Sampaio J.L.M., Dolhnikoff M., Wenzel S.E., Mauad T. Toll-like receptors, 3 and 4 and thymic stromal lymphopoietin expression in fatal asthma. *Clin. Exp. Allergy*, 2012, no. 42 (10), pp. 1459-1471.
14. Global strategy for asthma management and prevention (GINA) Report, 2016. Ginasthma.org.
15. Lazear H., Nice T. Interferon- λ : Immune functions at barrier surfaces and beyond. *Immunity*, 2015, no. 43, pp. 15-28.
16. Wark P., Johnston S. Asthmatic bronchial epithelial cells have a deficient innate immune response to infection with rhinovirus. *J. Exp. Med.*, 2005, no. 6, pp. 937-947.
17. Wójcik-Pszczola K., Jakiela B., Plutecka H., Koczurkiewicz P., Madeja Z., Marta Michalik, Sanak M. Connective tissue growth factor regulates transition of primary bronchial fibroblasts to myofibroblasts in asthmatic subjects. *Cytokine*, 2018, Vol. 102, pp. 187-190.
18. Yucesoy G.B., Kashon M.L., Johnson V.J., Lummus Z.L., Fluharty K., Gautrin D., Cartier A., Bouley L., Sastre J., Quirce S., Tarlo S.M., Cruz M., Munoz X., Luster M.I., Bernstein D.I. Genetic variants in *TNF α* , *TGFB1*, *PTGS1* and *PTGS2* genes are associated with diisocyanate induced asthma. *J. Immunol. Toxicol.*, 2015, no. 27, pp. 1-8.

Авторы:

Ганковская Л.В. — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой иммунологии МБФ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова», Москва, Россия

Намазова-Баранова Л.С. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор Научно-исследовательского института педиатрии, заместитель директора по научной работе ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Порядин Г.В. — д.м.н., член-корр. РАН, профессор кафедры патофизиологии и клинической патофизиологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова», Москва, Россия

Authors:

Gankovskaya L.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Immunology, Medico-Biological Faculty, N.Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Namazova-Baranova L.S., PhD, MD (Medicine), Professor, Full Member, Russian Academy of Sciences, Deputy Director for Research, National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

Poriadin G.V., PhD, MD (Medicine), Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, Professor, Department of Pathophysiology and Clinical Pathophysiology, Faculty of Medicine, N. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Греченко В.В. — к.м.н., доцент кафедры иммунологии МБФ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова», Москва, Россия

Ганковский В.А. — к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии и аллергологии ФГАУ «Национальный исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Алексеева А.А. — к.м.н., заведующая отделением стационарозамещающих технологий ФГАУ «Национальный исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Салмаси Ж.М. — д.м.н., заведующий кафедрой патофизиологии и клинической патофизиологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова», Москва, Россия

Казимирский А.Н. — д.б.н., ведущий инженер отдела медицинской химии, токсикологии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова», Москва, Россия

Брагвадзе Б.Г. — ассистент кафедры иммунологии МБФ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова», Москва, Россия

Свитич О.А. — д.м.н., член-корр. РАН, профессор кафедры иммунологии МБФ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова», Москва, Россия

Grechenko V.V., PhD (Medicine), Assistant Professor, Department of Immunology, Medico-Biological Faculty, N. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Gankovsky V.A., PhD (Medicine), Senior Research Associate, Laboratory of Clinical Immunology and Allergology, National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

Alekseeva A.A., PhD (Medicine), Head, Department of Ambulance Technologies, National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

Salmashi Zh.M., PhD, MD (Medicine), Head, Department of Pathophysiology and Clinical Pathophysiology, Faculty of Medicine, N. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Kazimirsky A.N., PhD, MD (Biology), Leading Engineer, Department of Medical Chemistry and Toxicology, N. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Bragvadze B.G., Assistant, Department of Immunology, Medico-Biological Faculty, N. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Svitich O.A., PhD, MD (Medicine), Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, Professor, Department of Immunology, Medico-Biological Faculty, N. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Поступила 05.04.2018

Отправлена на доработку 10.05.2018

Принята к печати 14.05.2018

Received 05.04.2018

Revision received 10.05.2018

Accepted 14.05.2018