

- symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol* 2009; 8: 464–474.
14. Rizos AM, Martinez-Martin P, et al. *Mov Disord* 2014;29(Suppl 1): S190-S192. Poster 510.
15. K. R. Chaudhuri, A Rizos, C. Trenkwalder et al., "King's Parkinson's disease pain scale, the first scale for pain in PD: an international validation," *Movement Disorders*, vol. 30, no. 12, pp. 1623–1631, 2015.

*Впервые поступила в редакцию 18.12.2018 г.
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 616.98: 578.825.13]-036.13/.15-079.3

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.2612873>

ОСОБЛИВОСТІ СИНТЕЗУ IL27 ТА IL33 У ПАЦІЄНТІВ З АЛЕРГОПАТОЛОГІЄЮ НА ТЛІ ХРОНІЧНОЇ ЕПШТЕЙНА-БАРР ВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ В АКТИВНІЙ І ЛАТЕНТНІЙ ФАЗАХ

Зубченко С.О.¹, Маруняк С.Р.²

¹ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

² Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

ОСОБЕННОСТИ СИНТЕЗА IL27 И IL33 У ПАЦИЕНТОВ С АЛЛЕРГОПАТОЛОГИЕЙ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ЭПШТЕЙНА-БАРР ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ В АКТИВНОЙ И ЛАТЕНТНОЙ ФАЗАХ

Зубченко С.А.¹, Маруняк С.Р.²

¹ Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

² Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика

FEATURES OF SYNTHESIS IL27 AND IL33 IN PATIENTS WITH ALLERGIC PATHOLOGY IN THE BACKGROUND OF CHRONIC EPSTEIN-BARR VIRUS INFECTION IN ACTIVE AND LATENT PHASE

Zubchenko¹ S. A., Maruniak² S.R.

¹ Danylo Halytsky Lviv National Medical University

² Shupyk National Medical Academy of Post-Graduate Education

Резюме/Summary

In the human body, the Epstein-Barr virus (EBV) initiates immune disturbances of the cellular and humoral links of acquired immunity, cytokine profile, congenital resistance, etc., which leads to the formation of various pathological conditions, including allergic pathology.

Goal. Investigate the peculiarities of the levels of IL27 and IL33 in patients with allergic pathology in the active and latent phases of chronic EBV infection.

Materials and methods. 38 patients with allergic diseases were examined, 22

(58 %) women and 16 (42 %) men, age 32.7 ± 3.2 years. Complex clinical and laboratory examination, instrumental, cytological, molecular-genetic, specific allergological studies and statistical analysis of the results were carried out.

The study group included 27 people with a verified allergic pathology. Specific features of the levels of IL27 and IL33 cytokines were studied in 3 groups: group 1 — patients with allergic pathology in the background of the active phase (PCR “+”) of chronic EBV infection, group 2 — patients with allergic pathology in the background of the latent phase (PCR “-”) of chronic EBV infection, the third group of healthy persons.

Results: Allergic rhinitis was verified in 27 people, atopic dermatitis in eight, and in three cases — bronchial asthma. The level of IL27 in patients of the 1st group was significantly higher 2.06 times ($p = 0.046$) and 2.4 times ($p = 0.029$) lower than 2nd and control groups, respectively. In the analysis of IL33 levels, patients in group 1 showed a tendency to decrease this indicator by 36.87 % ($p = 0.607$) and 104.59 % ($p = 0.195$) compared with the 2nd and control groups, respectively. At the same time, among patients in group 2, a significant decrease in IL33 level was observed in 3.24 times ($p = 0.032$) compared with control.

Conclusion. In both groups of patients with allergic pathology on the background of chronic EBV persistence an adaptive EBV ability was found to avoid immune surveillance. This is indicated by the suppression of the synthesis of IL27 and IL33, which play a role of anti-infective protection in the presence or presence of the pathogen in the body. The results of the research show that against the background of active EBV infection chronic allergic inflammatory process is formed, and on the background of latent — the intensification of acute manifestations of allergic pathology.

Key words: *allergic pathology, Epstein-Barr virus, IL27 and IL33 cytokines.*

В организме человека вирус Эпштейна-Барр (EBV) инициирует иммунные нарушения клеточного и гуморального звеньев приобретенного иммунитета, цитокинового профиля, врожденной резистентности, что приводит к формированию различных патологических состояний, в т.ч. аллергопатологии.

Цель. Исследовать особенности уровней IL27 и IL33 у пациентов с аллергопатологией в активной и латентной фазах хронической EBV-инфекции.

Материалы и методы исследования. Обследовано 38 больных аллергическими болезнями, 22 (58 %) женщины и 16 (42 %) мужчин, возраст $32,7 \pm 3,2$ лет. Проведено комплексное клиничко-лабораторное обследование, инструментальные, цитологические, молекулярно-генетические, специфические аллергологические исследования и статистический анализ результатов. В группу исследования вошли 27 человек с верифицированной аллергопатологией. Особенности уровней цитокинов IL27 и IL33 анализировали в 3-х группах: 1-я группа — пациенты с аллергопатологией на фоне активной фазы (ПЦР «+») хронической EBV-инфекции, 2-я группа — пациенты с аллергопатологией на фоне латентной фазы (ПЦР «-») хронической EBV-инфекции, 3-я группа здоровые лица.

Результаты исследования. У 27 человек верифицированы аллергический ринит, у восьми человек — атопический дерматит, у трех — бронхиальная астма. Уровень IL27 у пациентов 1-й группы был достоверно в 2,06 раза ($p =$

0,046) и в 2,4 раза ($p = 0,029$) ниже по сравнению со 2-й и контрольной группами, соответственно. При анализе уровней IL33 у пациентов 1-й группы выявлена тенденция к снижению данного показателя на 36,87 % ($p = 0,607$) и на 104,59 % ($p = 0,195$) по сравнению со 2-й и контрольной группами, соответственно. В то же время, среди пациентов 2-й группы установлено достоверное снижение уровня IL33 в 3,24 раза ($p = 0,032$) по сравнению с контролем.

Вывод. В обеих группах пациентов с аллергопатологией на фоне хронической персистенции EBV обнаружена адаптивная способность EBV к избеганию иммунного надзора. На это указывает подавление синтеза IL27 и IL33, которые играют роль противoinфекционной защиты при попадании или наличии возбудителя в организме. Результаты исследований показывают, что на фоне активной EBV инфекции формируется хронический аллергический воспалительный процесс, а на фоне латентной — усиление острых проявлений аллергопатологии.

Ключевые слова: аллергопатология, вирус Эпштейна-Барра, цитокины IL27 и IL33.

В організмі людини вірус Епштейна-Барр (EBV) ініціює імунні порушення клітинної та гуморальної ланок набутого імунітету, цитокинового профілю, природженої резистентності тощо, що призводить до формування різних патологічних станів, в т.ч. алергопатології.

Мета. Дослідити особливості рівнів IL27 та IL33 у пацієнтів з алергопатологією при активній і латентній фазах хронічної EBV-інфекції.

Матеріали і методи дослідження. Обстежено 38 хворих на алергічні хвороби, 22 (58 %) жінок і 16 (42 %) чоловіків, вік $32,7 \pm 3,2$ років. Проведено комплексне клініко-лабораторне обстеження, інструментальні, цитологічні, молекулярно-генетичні, специфічні алергологічні дослідження і статистичний аналіз результатів. У групу дослідження увійшло 27 осіб з верифікованою алергопатологією. Особливості рівнів цитокинів IL27 та IL33 досліджувались у 3-х групах: 1-а група — пацієнти з алергопатологією на тлі активної фази (ПЦР «+») хронічної EBV-інфекції, 2-а група — пацієнти з алергопатологією на тлі латентної фази (ПЦР «-») хронічної EBV-інфекції, 3-я група здорові особи.

Результати дослідження. У 27 осіб верифіковано алергічний риніт, у восьми осіб — atopічний дерматит, у трьох — бронхіальну астму. Рівень IL27 у пацієнтів 1-ї групи виявлявся достовірно у 2,06 рази ($p = 0,046$) та у 2,4 рази ($p = 0,029$) нижчим порівняно з 2-ю та контрольною групами, відповідно. При аналізі рівнів IL33, у пацієнтів 1-ї групи виявлялась тенденція до зниження даного показника на 36,87 % ($p = 0,607$) та на 104,59 % ($p = 0,195$) порівняно з 2-ю та контрольною групами, відповідно. Водночас, серед пацієнтів 2-ї групи встановлено достовірне зниження рівня IL33 у 3,24 рази ($p = 0,032$) порівняно з контролем.

Висновок. В обох групах пацієнтів з алергопатологією на тлі хронічної персистенції EBV виявлена адаптивна здатність EBV до уникнення імунного нагляду. На це вказує пригнічення синтезу IL27 та IL33, які відіграють роль про-

тиінфекційного захисту при потрап-
лянні чи наявності збудника в
організмі. Результати досліджень де-
монструють, що на тлі активної EBV
інфекції формується хронічний алерг-
ічний запальний процес, а на тлі ла-
тентної — посилення гострих проявів
алергопатології.

Ключові слова: алергопатологія,
вірус Епштейна-Барра, цитокіни IL27
та IL33.

Вступ

Вірус Епштейна-Барр (EBV) є
найпоширенішим серед групи герпес-
вірусних інфекцій. EBV здатний до по-
життєвої персистенції в організмі лю-
дини, де в латентному стані зумовлює
хронічні маніфестні та стерті форми
хвороби і реактивується за умов впли-
ву різних екзо- та ендогенних неспри-
ятливих чинників. EBV-інфекція харак-
теризується широким діапазоном
клінічних проявів, специфічною троп-
ністю вірусу до імунокомпетентних
клітин. Відтак, порушення носять ком-
бінований характер, стосуються
клітинної та гуморальної ланок як на-
бутого імунітету, так і природженої
резистентності тощо. Відповідно до
цього можна очікувати зміни зі сторо-
ни цитокінового профілю. Відомо, що
цитокіни — це невеликі пептидні мо-
лекули, які регулюють міжклітинні і
міжсистемні взаємодії, визначають
виживання клітин, стимуляцію або
пригнічення їх росту, диференціацію,
функціональну активність та апоптоз,
а також забезпечують узгодженість
дій імунної, ендокринної та нервової
систем, як за нормальних умов, так й
у відповідь на патогенний вплив.

Метою нашої роботи було дос-
лідити рівні IL27 та IL33 у пацієнтів з
алергопатологією на тлі активної і ла-
тентної фаз хронічної EBV-інфекції.

Матеріали і методи дослідження

На кафедрі клінічної імунології
та алергології Львівського національ-
ного медичного університету імені
Данила Галицького впродовж 2016-
2018 років у обстежено 168 хворих із
попередньою стратифікацією за наяв-
ністю алергічної симптоматики. Дос-
лідну групу склали 38 хворих на
алергічні хвороби, 22 (58 %) жінок і
16 (42 %) чоловіків, віком $32,7 \pm 3,2$
років. Контрольну групу склали 20
здорових осіб відповідної статі та віку.

Проведено комплексне клініко-
лабораторне обстеження, інструмен-
тальні, цитологічні та специфічні алер-
гологічні дослідження. Клінічний діаг-
ноз алергічний риніт (АР) та / або БА
визначені за критеріями Allergic
Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA,
2016), Global initiative for asthma (GINA,
2016-2017), уніфікованим клінічним
протоколом «Атопічний дерматит»
(2016).

Визначення ДНК EBV у 3-х біоло-
гічних середовищах виконували мето-
дом полімеразної ланцюгової реакції
(ПЛР) на діагностикумах «AmpliSens»
(РФ) з використанням «Rotor-Gene
6000» (Corbett Research, Австралія).
Визначення цитокінів IL27, IL33 прово-
дили у двох зразках сироватки крові
методом ПЛР з використанням магні-
тних мікросфер, кон'югованих з мо-
ноклональними антитілами, викорис-
товуючи платформу BioPlex 200 з HRF
(Bio-Rad, США), що включала Luminex
xMAP®. Стандартні криві були нане-
сені за допомогою логістичної рег-
ресії 4- або 5-PL, отримані дані про-
аналізовані за допомогою програми
BioPlex Manager 6.0 (Bio-Rad, США).
Визначення загального та специфіч-
них до алергенів IgE, специфічних IgG
до антигенів EBV (EBNA-IgG, VCA-IgG)
проводили імуноферментним мето-
дом з використанням тест-систем
«Euroimmun» (Німеччина). Шкірні
прик-тести (ШПТ) виконували екст-

рактами респіраторних алергенів (Immunotek, Іспанія). Оцінка функції зовнішнього дихання проводилась на підставі результатів спірометрії (Vitalograf ALPHA № AL011734, Німеччина).

Дослідження проводилось відповідно до 7-го перегляду принципів Гельсінкської декларації прав людини (2013) та відповідних законів України.

Результати досліджень аналізували з використанням методу варіаційної статистики за допомогою програми STATISTICA 6 (Statsoft, USA) із застосуванням t-критерію Стюдента.

Результати дослідження

За клініко-анамнестичними даними у 27 осіб верифіковано персистуючий/інтермітуючий алергічний риніт (АР), у восьми осіб — атопічний дер-

матит (АД) в стадії повної/неповної ремісії, легкого ступеня тяжкості, у трьох — персистуючу бронхіальну астму (БА) легкого ступеня, контролювану. Результати проведення ШПТ продемонстрували різний сенсibiliзаційний профіль пацієнтів.

За результатами молекулярно-генетичних досліджень пацієнтів з алергопатологією розділили на дві групи: 1-а група — 20 осіб з алергічними хворобами і хронічною EBV-інфекцією в активній фазі (ПЦР «+»), 2-а група — 18 осіб з алергічними хворобами і хронічною EBV-інфекцією у латентній фазі (ПЦР «-»). Зауважимо, що в дослідження увійшли пацієнти лише з моно- EBV-інфекцією. Результати анамнестичних і клінічно-лабораторних обстежень пацієнтів з алергічними хворобами у різних фазах

хронічної EBV-інфекції подано в таблиці 1.

Як видно з таблиці 1, достовірної різниці щодо клінічної симптоматики серед пацієнтів досліджуваних груп не виявлялось. Хоча варто відзначити, що у пацієнтів 1-ї групи на 11,67 % частіше виявлявся кутанний синдром, який характеризувався сухістю шкіри та періодичними еритематозно-сквамозними висипами зі свербіжем, в той час як пацієнти 2-ї групи на 7,22 % частіше мали прояви бронхо-обструктивного синдрому.

Таблиця 1

Результати клінічних і лабораторно-інструментальних досліджень пацієнтів з алергічними хворобами хронічною EBV-інфекцією у різних фазах персистенції

Досліджувані показники	Перша група, (n = 20)	Друга група, (n = 18)
Наявність алергічних хвороб у родині	8 (40,00 %)	5 (27,77 %)
Клінічні симптоми, n (%)*		
Чхання	10 (50,00 %)	10 (55,55 %)
Ринорея	9 (45,00 %)	7 (38,88 %)
Закладеність носа	14 (70,00 %)	12 (66,66 %)
Свербіж	8 (40,00 %)	7 (38,88 %)
Ринokon'юнктивіт	7 (35,00 %)	6 (33,33 %)
Шкірні прояви	9 (45,00 %)	6 (33,33 %)
Кашель	4 (20,00 %)	3 (16,66 %)
Утруднене дихання	3 (15,00 %)	4 (22,22 %)
Наявність еозинофілії (E > 0,6 Г/л)	3 (15,00 %)	2 (11,11 %)
Цитологія слизової носа: еозинофілія (> 10,0 % в п/з)	4 (20,00 %)	6 (33,33 %)
Результати спірометрії: ОФВ1, %	88,80 ± 1,80	90,20 ± 2,10
ШПТ (% > 3,0 mm) *:		
- Екстракт «КДП»	11 (55,00 %)	8 (44,44 %)
- Екстракт трав	13 (65,00 %)	8 (44,44 %)
- Екстракт дерев	4 (20,00 %)	6 (33,33 %)
- Екстракт бур'янів	6 (30,00 %)	7 (38,88 %)
- Екстракт «Кіт»	3 (15,00 %)	1 (5,55 %)
- Екстракт «Собака»	-	1 (5,55 %)
- Екстракт <i>A. Alternata</i>	3 (15,00 %)	-
Кількість осіб з полісенсibiliзацією	15 (75,00 %)	11 (61,11 %)
Кількість осіб з гіпер-IgE синдромом	12 (60,00 %)	10 (55,55 %)
tIgE ≥ 100,0 МО/мл	271 ± 9,20	202 ± 5,40

Примітка: * можлива комбінація симптомів

Згідно з результатами ШПТ, достовірної різниці щодо кількості пацієнтів з полісенсibilізацією між групами дослідження не встановлено. За винятком сенсibilізації до екстракту трав, яка була частіше на 20,56 % ($p = 0,042$) в осіб 1-ї групи порівняно з 2-ю групою, сенсibilізаційний профіль був подібним. Частка осіб з гіпер-IgE синдромом також істотно не відрізнялася між групами дослідження, водночас рівень загального IgE на 25,46 % ($p = 0,047$) був вищим у пацієнтів 1-ї порівняно з другою групами (табл. 1).

Проведений аналіз рівнів цитокінів — IL27, IL33 у досліджених групах продемонстрував зниження їх значень у пацієнтів з алергопатологією

порівняно з контролем.

Так, рівень IL27 у пацієнтів 1-ї групи виявлявся достовірно у 2,06 рази ($p = 0,046$) нижчим порівняно з 2-ю та у 2,4 рази ($p = 0,029$) порівняно з контрольною групами. Водночас, у пацієнтів 2-ї групи виявилася лише тенденція до зниження даного показника на 17,00 % ($p = 0,207$) порівняно з контрольною групою (рис. 1).

Щодо рівнів IL33 (рис. 2), то у пацієнтів 1-ї групи виявлялась тенденція до зниження даного цитокіна на 36,87 % ($p = 0,607$) і на 104,59 % ($p = 0,195$) порівняно з 2-ю та контрольною групами, відповідно.

Водночас, серед пацієнтів 2-ї групи встановлено достовірне зниження рівня IL33 у 3,24 рази ($p = 0,032$) порівняно з контрольною групою (рис. 2).

Обговорення

Таким чином, за даними дослідження, у пацієнтів з алергопатологією і хронічною EBV-інфекцією у різних фазах персистенції виявлено достовірні зміни IL27 та IL33 порівняно з групою контролю у напрямку пригнічення синтезу даних інтерлейкінів. Варто відзначити, що достовірне зниження IL27 асоціювалося з активною фазою хронічної EBV-інфекції, у той час як достовірне зниження IL33 було пов'язане з латентною фазою EBV інфекції.

Як повідомляють дані наукових досліджень, IL27 відіграє двояку роль у розвитку за-

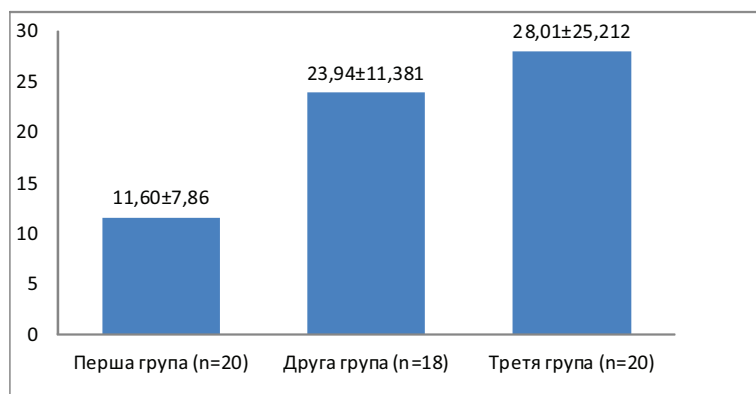


Рис. 1. Рівень IL27 у пацієнтів з алергічними хворобами і хронічною EBV-інфекцією у різних фазах персистенції

Примітки:

¹ — $p = 0,046$ порівняння між 1-ю та 2-ю групами

² — $p = 0,029$ порівняння між 1-ю та контрольною групами

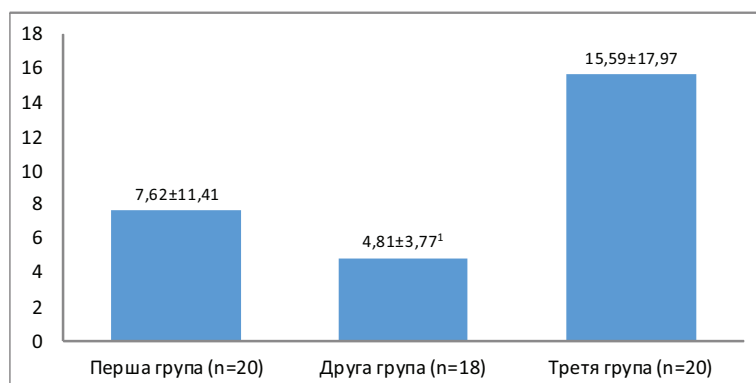


Рис. 2. Рівень IL33 у пацієнтів з алергопатологією і хронічною EBV-інфекцією у різних фазах персистенції

Примітки:

¹ — $p = 0,047$ порівняння між 2-ю та контрольною групами

пальних реакцій [7]. З одного боку, за рахунок впливу на проліферацію NK, T-лімфоцитів і продукцію IFN-γ він проявляє себе як прозапальний цитокін, а з іншої сторони, IL27 пригнічує Th17 клітинну відповідь та потенціює індукцію IL10 [8]. Таким чином, шляхом пригнічення синтезу IL27 формується адаптивна здатність EBV до уникнення імунного нагляду. Паралельно з тим, за рахунок зниження IL27 у пацієнтів з активною фазою EBV інфекції можуть поглиблюватися клінічні симптоми алергії [9]. Дійсно, хоч ми й не отримали достовірних даних, однак у пацієнтів з активною хронічною EBV інфекцією частіше спостерігався розвиток різноманітної клінічної симптоматики, особливо кутанних проявів алергопатології, проте в стадії ремісії (на період обстеження). Крім того, у даній групі пацієнтів ми встановили достовірне зростання рівня загального IgE, більшу кількість пацієнтів з еозинофілією, дещо нижчі результати ОФВ1 і більше осіб з наявністю генетичної схильності до atopії (40,00 % проти 27,77 %, відповідно) порівняно з пацієнтами з латентним перебігом EBV інфекції. У науковій літературі повідомляється, що у дослідженнях на моделях астми у мишей відсутність IL27Rβ призводила до гіперплазії келихоподібних клітин, інфільтрації легеневої тканини еозинофілами, підвищення титрів загального IgE та до гіперреактивності дихальних шляхів [10]. Щодо пацієнтів 2-ї групи, то вищі показники IL27 порівняно з 1-ю групою асоціювалися з більшою кількістю осіб з гострими бронхо-обструктивними синдромами (22,22 % проти 15,00 %, відповідно) і наявністю АД в стадії неповної ремісії, тобто гострими проявами алергопатології.

Таким чином, зменшення рівня IL27 у групі пацієнтів з алергопатоло-

гією при активній фазі EBV інфекції може вказувати на формування хронічного алергічного запалення, а при латентній фазі асоціюється з наявністю гострої алергосимптоматики.

Доведено, що IL33 виступає специфічним лігандом трансмембранного ST2L та індукує виробництво цитокінів Th2-лімфоцитами. [11]. Відтак, активація IL33/ST2L впливає на формування алергічного запалення, посилення гіперреактивності дихальних шляхів, ремоделювання легеневої тканини після попадання відповідних алергенів у сенсibilізований організм. Як бачимо з результатів дослідження, рівень IL33 у пацієнтів 1-ї групи був вищим порівняно з 2-ю групою, що підтверджувало наявність хронічного алергічного запалення. Вірогідно нижчі показники IL33 в осіб 2-ї групи порівняно з контролем можуть вказувати на певний контроль імунної системи над утриманням вірусу в латентній фазі, однак на тлі сформованої алергопатології.

Підсумовуючи результати літературного пошуку і аналізуючи отримані нами дані, можна зазначити, що в обох групах пацієнтів з алергопатологією на тлі хронічної персистенції EBV виявлена адаптивна здатність EBV до уникнення імунного нагляду. На це вказує пригнічення синтезу IL27 та IL33, які відіграють роль протиінфекційного захисту при потрапленні чи наявності збудника в організмі. З іншої сторони результати досліджень демонструють, що на тлі активної EBV інфекції формується хронічний алергічний запальний процес, а на тлі латентної — посилення гострих проявів алергопатології.

Висновки

1. Зниження рівня цитокінів IL27, IL33 у пацієнтів з алергопатологією на тлі активної фази EBV інфекції вка-

- зувало на адаптативну здатність EBV щодо уникнення імунного нагляду.
2. Противірусний контроль більш інтенсивний у пацієнтів з латентною фазою EBV порівняно з пацієнтам при активній фазі EBV інфекції, що підтверджувалося у 2,06 рази вищим рівнем IL27 і сприяло загостренню клінічної симптоматики.
 3. У хворих з активною фазою EBV виявлена нижча концентрація IL27 і IL33, що сприяло формуванню хронічного алергічного запального процесу.
- Література/References**
1. Gulley ML, Tang W. Laboratory assays for Epstein-Barr virus-related disease. *J. Mol. Diagn.* 2008; 10: 279-292
 2. Savard M, Belanger C, Tardif M, Gourde P, Flamand L, Gosselin J. Infection of primary human monocytes by Epstein-Barr virus. *J. Virol.* 2000; 74: 2612-2619
 3. Maeda E, Akahane M, Kiryu S, Kato N, Yoshikawa T, Hayashi N, Aoki S, Minami M, Uozaki H, Fukayama M, Ohtomo K. Spectrum of Epstein-Barr virus-related diseases: a pictorial review. *Jpn. J. Radiol.* 2009; 27: 4-19
 4. Thorley-Lawson DA, Duca KA, Shapiro M. Epstein-Barr virus: a paradigm for persistent infection — for real and in virtual reality. *Trends Immunol.* 2008; 29: 195-20
 5. Thorley-Lawson DA. Epstein-Barr virus: exploiting the immune system. *Nat. Rev. Immunol.* 2001; 1: 75-82
 6. Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C, Papadopoulos NG, Bousquet PJ, Burney PG, et al. Position paper EAACI practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy.* 2012; 67: 18-24.
 7. Pflanz S, Timans JC, Cheung J, Rosales R, Kanzler H, Gilbert J. *et al.* IL-27, a heterodimeric cytokine composed of EBI3 and p28 protein, induces proliferation of naive CD4+ T cells. *Immunity.* 2002; 16: 779-90
 8. Kastelein RA, Hunter CA, Cua DJ. Discovery and biology of IL-23 and IL-27: related but functionally distinct regulators of inflammation. *Annu Rev Immunol.* 2007; 25: 221-42
 9. Yoshimoto T., Yoshimoto T., Yasuda K., Mizuguchi J., Nakanishi K. 2007. IL-27 suppresses Th2 cell development and Th2 cytokines production from polarized Th2 cells: a novel therapeutic way for Th2-mediated allergic inflammation. *J. Immunol.* 179: 4415-4423.
 10. Stefan Pflanz, Jackie C Timans, Jeanne Cheung, Rency Rosales, Holger Kanzler, Jonathan Gilbert, Linda Hibbert, Tatyana Churakova, Marilyn Travis, Elena Vaisberg, Wendy M Blumenschein, Jeanine D Mattson, Janet L Wagner, Wayne To, Sandra Zurawski, Terrill K McClanahan, Daniel M Gorman, J.Fernando Bazan, Rene de Waal Malefyt, Donna Rennick, Robert A Kastelein. IL-27, a Heterodimeric Cytokine Composed of EBI3 and p28 Protein, Induces Proliferation of Naive CD4+ T Cells. *Immunity.* 16 (6): 779-790.
 11. Saluja, R.; Ketelaar, M.; Hawro, T.; Church, M.K.; Maurer, M.; Nawijn, M.C. The role of the IL-33/IL-1R axis in mast cell and basophil activation in allergic disorders. *Mol. Immunol.* 2015, 63, 80-85.

*Впервые поступила в редакцию 18.01.2019 г.
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*