

И.С. Гушин

Эволюционное предупреждение: аллергия

ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, 115478, Москва, Каширское ш., д.24, корп. 2

В работе приведены сведения о филогенезе аллергической реактивности, наиболее вероятных предшественниках аллергических антител изотипа IgE, высокоаффинного рецептора I типа для IgE ($Fc\epsilon RI$), сравнении характера взаимодействия IgE с $Fc\epsilon RI$ и IgY с CHIR-ABI. Обосновано представление об аллергии как эволюционно отобранной форме реактивности высокоорганизованных животных, направленной на осуществление аллерген-специфического воспаления. Аллергическая реактивность рассмотрена как биологически целесообразная высокоспецифичная и высокочувствительная реакция на аллергенное поступление в организм вследствие нарушения функции барьерных тканей. Приведено обоснование необходимости изучения последствий радикального устранения (утраты) аллергической реактивности для высокоорганизованных животных и их потомков.

Ключевые слова: филогенез аллергии, IgE, IgY, $Fc\epsilon RI$, $Fc\gamma R$, Ig-подобный рецептор кур, CHIR, анафилаксия, дисфункция эпителиального барьера

I.S. Gushchin

Evolutionary admonition: allergy

Institute of immunology, Moscow

The paper concerns phylogeny development of allergic reactivity, the most probable antecedents of allergic IgE antibodies, high affinity IgE receptor ($Fc\epsilon RI$), presents comparative character of IgE - $Fc\epsilon RI$ and IgY - CHIR-ABI interactions. The paper has given an insight of allergy as evolutionary selected reactivity for highly organized animals. This reactivity is directed to organization of allergen-specific inflammation and serves as biologically expedient, high-specific and high-sensitive reaction in response to allergen entering into the organism because of barrier tissue dysfunction. Such insight has raised a question on consequences of thoroughgoing allergy reactivity elimination for highly organized animals and their posterity.

Key words: allergy phylogeny, IgE, IgY, $Fc\epsilon RI$, $Fc\gamma R$, chicken Ig-like receptor, CHIR, anaphylaxis, epithelial barrier dysfunction

Von Pirquet в 1906 г. в ставшей теперь классической статье (на двух страницах), названной «Аллергия», использовал этот термин для обозначения состояния измененной реактивности организма по отношению к антигену, вне зависимости от того, проявляется ли оно устойчивостью (иммунитетом) к нему или гиперчувствительностью. Общепатологическое значение такого понимания термина остается до сегодняшнего дня предметом специального обсуждения [1]. Между тем, в широких кругах научных и медицинских работников этот термин давно стал использоваться только как синоним аллерген-специфической гиперчувствительности. Именно в таком понимании он применен и в настоящей работе.

Особенность последних десятилетий состоит в том, что исследования аллергии, равно как и других биомедицинских эффектов, направлены преимущественно на детализацию известных процессов, но не вносят принципиально нового в понимание смысла изучаемого явления. За относительно короткий интервал времени получен невероятно объемный мате-

риал, касающийся всех без исключения участников и звеньев развития аллергического ответа. Постоянно и с большой интенсивностью пополняются сведения об индивидуальных компонентах аллергенов разных классов [см.: <http://www.allergen.org/>]. Одновременно с ошеломляющими успехами иммунологии, в деталях осуществляется расшифровка Th2-типа иммунного ответа, ведущего к образованию уникального иммуноглобулина E — IgE. Структура самого IgE сравнительно давно установлена, подробно иллюстрированы его функции и главная из них — опосредование аллергической реакции немедленного типа у млекопитающих. Осуществлена расшифровка строения высокоаффинного рецептора I типа ($Fc\epsilon RI$), установлены типы клеток, экспрессирующих этот рецептор, определены функциональные свойства его субъединиц. Довольно полно охарактеризован механизм активации клетки посредством перекрестного связывания молекул рецептора иммуноглобулина взаимодействием поливалентного лиганда (аллергена) с фиксированными на рецепторах молекулами IgE. Каскад

запускаемых этим взаимодействием событий, происходящих в клетке, также тщательно изучен и установлен в деталях вплоть до этапов секреции предсуществующих в клетках-мишенях медиаторов и образующихся посредников в результате клеточной активации. Все эти процессы неоднократно подробно рассматривались в научной печати и широко представлены в обобщающих работах, в том числе и самого последнего времени [2—6].

Даже это краткое напоминание наиболее значительных этапов аллергического процесса позволяет заметить главную сущность этого типа реактивности, состоящую в организации воспалительного ответа, специфически направленного на воздействующий аллерген. В свое время была сделана попытка представить аллергию как результат объединения двух форм реактивности: более древней реакции воспаления и сравнительно поздней — иммунологической реактивности за счет вооружения клеток воспаления инструментом молекулярного специфического распознавания — уникальным типом антител, принадлежащих к иммуноглобулину E [7]. Благодаря приобретению такого инструмента воспалительная реакция, помимо своей универсальной функции отвечать на любой вид повреждения, получила возможность реагировать на конкретные молекулы, обладающие повреждающим потенциалом.

Прототипы аллерген-специфической гиперчувствительности

Если в сравнительной патологии воспаление давно было предметом исследований, то эволюции аллергической реактивности посвящено крайне ограниченное число обобщающих работ [8—10]. Причем, с позиций современных иммунологических знаний многие явления, описанные в ранний период изучения аллергии, оказываются трудно объяснимыми. Работы, относящиеся к этой проблеме, были выполнены в 1-й половине XX века, преимущественно в 20—30-е годы, и феномены, причислявшиеся к анафилактическим, воспроизводили на представителях животного мира, которые вообще не имеют функциональных единиц, участвующих в немедленной аллергии. Поэтому трудно допустить, что описанные феномены, если они действительно воспроизводимы, имеют отношение к анафилаксии. Примером может быть попытка воспроизведения «анафилактической реакции» у простейших — инфузорий [11]. Наблюдение состояло в том, что после 4-часового выдерживания инфузорий в присутствии кроличьей антисыворотки, содержащей преципитирующие антитела к яичному белку, и отмывания их свежей инкубирующей жидкостью к клеткам добавляли антиген (яичный белок). Затем оценивали реакцию инфузорий. Она была

сходной во всех 5 выполненных опытах и состояла в появлении через 5 мин после добавления антигена толчкообразных движений отдельных инфузорий, быстрой смене направления движения, сворачивании клеток «конец к концу» с последующим затиханием, перемещением к краю капли, где клетки уплощались, замирали, но движение ресничек сохранялось. В начале реакции заметно было уменьшение размера клетки и затемнение цитоплазмы. Автор работы расценила эти результаты как доказательство возможности пассивной сенсibilизации инфузорий антителами и воспроизведения реакции на добавление антигена, аналогичной анафилаксии гладкомышечных органов. Понятно, что сегодня такое толкование описанных опытов не может быть принято, и остается неясным, каков механизм реагирования инфузории на реакцию антиген-антитело. К сожалению, это единственное наблюдение в дальнейшем не было повторено и, соответственно, не проанализировано.

Не легче оценить работу той же исследовательницы [12], введившей дождевым червям антиген (кроличью сыворотку крови), полагая, что этим достигается иммунизация особей. Затем в условиях *in vitro* к полостям гладких мышц сенсibilизированных червей добавляли антиген, в результате чего воспроизводилась сократительная реакция, расцененная как анафилактическая. Эти данные, как и данные предыдущей работы, никем не были в последующем подтверждены.

Такого же характера результаты описаны на других представителях беспозвоночных — ракообразных (на речном раке): через 21 день после введения животному антигена (сыворотки крови человека) повторная инъекция того же антигена сопровождалась развитием реакции, характеризовавшейся повышенной раздражимостью и завершавшейся гибелью особей [13].

Все эти единичные наблюдения нуждаются в тщательной проверке, а в случае их подтверждения — в анализе с использованием современных знаний и методов исследования. В случае подтверждения даже некоторых из этих сведений могли бы возникнуть интересные новые направления, выходящие за рамки алергологических проблем.

Как известно, лимфоидная иммунная система, обеспечивающая реакции приобретенного иммунитета, появляется у позвоночных, а у костистых рыб происходит разделение функций между Т- и В-лимфоцитами. Поэтому данные, полученные на позвоночных, представляют больший интерес. Правда, в этой части имеется существенный пробел, так как сведения о примитивных позвоночных тоже довольно ограничены и не привлекают к себе внимания исследователей в последнее время. В этой связи можно указать на отдельные попытки воспроизведения от-

ветных реакций, подобных анафилаксии, на примитивных позвоночных. Примеры активной анафилаксии на растворимые белковые антигены (лошадиную сыворотку и овальбумин) описаны у разных представителей костистых рыб [14]. Достаточный период сенсибилизации составлял в этих случаях не менее 10 дней. Вместе с тем, не удавалось воспроизвести реакцию типа Шульца-Дейла на изолированном сердце или гладкомышечных органах. Были также обнаружены и другие особенности, отличающие реакцию рыб от известных примеров анафилаксии млекопитающих.

Бесхвостые земноводные (лягушки) и пресмыкающиеся занимают промежуточное эволюционное положение между рыбами и млекопитающими по способности продуцировать иммуноглобулины. У них впервые появляется способность продуцировать, вслед за IgM, иммуноглобулин G. Данные о возможности активной анафилаксии у лягушек довольно противоречивы. Имеется несколько работ (см. [14]), опровергающих появившиеся сведения о возможности воспроизведения сывороточными белками или белком куриных яиц подобия анафилактической реакции у лягушек. Вместе с тем, сходную с анафилактической реакцией удавалось получить у лягушек, иммунизированных вакциной *Salmonella typhosa*, при разрешающем введении растворимого бактериального антигена [15], что позволило рассматривать ответную реакцию лягушек как раннюю филогенетическую форму, отличную по характеру распознаваемого типа антигена и вида сывороточных антител от таковых, ответственных за механизм гиперчувствительности вышестоящих по эволюционному развитию гомойотермных животных.

Реакции на белковые антигены, подобные активной анафилаксии, описаны у пресмыкающихся: черепаха [16] и ящерица [17]. Но и эти описанные состояния остаются до настоящего времени без какого-либо анализа.

У птиц (в частности, голубей и кур) описаны системные, тканевые, органые проявления анафилаксии, сходные с таковыми млекопитающих (см. [10]).

Системная анафилаксия (анафилактический шок) может быть воспроизведена у взрослых кур, сенсибилизированных бычьим сывороточным альбумином, и проявляется падением артериального давления, сопровождающимся центральной венозной гипертензией и брадикардией. Ингибиторы калликрейна, антагонисты простагландина $F_{2\alpha}$, медленно-действующего вещества анафилаксии, циклооксигеназы подавляли вызванные антигеном нарушения функции сердечно-сосудистой системы, что позволило предположить важную роль вазоактивных липидов и полипептидов в анафилаксии этого вида животных [18].

Тканевая анафилактическая реакция кур была в свое время изучена на классической модели — пассивной кожной анафилаксии (ПКА). При этом было обнаружено, что ПКА кур имеет определенные особенности. Она легко воспроизводится у цыплят (оптимальными для этих целей являются 10-дневные цыплята) сывороткой крови, полученной от взрослых кур, иммунизированных белковым антигеном (бычьим сывороточным глобулином [19] или альбумином [20]). У взрослых же кур ПКА воспроизвести практически не удается. Гистологическая картина кожной реакции принципиально соответствует таковой ПКА млекопитающих, но не обратному феномену Артюса [19], хотя сам феномен Артюса на курах удается получить [21]. Одним из возможных объяснений того, что ПКА кур воспроизводится лишь у цыплят, является низкая кожная реактивность (оцененная по кожной реакции на гистамин) у взрослых особей [20]. Другой особенностью является то, что ПКА кур воспроизводится с коротким латентным периодом: максимальное число положительных результатов возникло через 4 ч после внутрикожного введения сенсибилизирующей сыворотки [20]. В этом отношении ПКА кур напоминало ПКА млекопитающих (морских свинок, крыс, мышей и пр.), воспроизводимую соответствующими гомоцитотропными антителами, принадлежащими к $\gamma 1$ субклассу IgG (IgG1 или IgGa у крыс) и не фиксирующимися в ткани продолжительное время. Сывороткой крови активно сенсибилизированных кур удается пассивно сенсибилизировать кожу перепелов (близких родственников), но не уток (птиц другой порядковой принадлежности) [20].

Анафилактическая реакция воспроизводима и на изолированных гладкомышечных органах (на полосках циркулярных гладких мышц пищевода, зоба, 12-перстной кишки, тощей, подвздошной кишки [22], полосках легочной артерии и вены [23]) активно сенсибилизированных взрослых кур и цыплят [22]. Реакция гладких мышц кишечника, как и системная анафилаксия [18], опосредуется, по-видимому, не биогенными аминами, а вазоактивными липидами и пептидами [22]. Если это действительно так, то набор медиаторов, опосредующих анафилаксию кур, существенно отличается от набора основных посредников анафилаксии млекопитающих. Правда, нельзя обойти вниманием и сравнительно давно сделанное наблюдение о том, что антигистаминные препараты тормозят развитие ПКА у кур (см. [19]).

Клеточная анафилаксия также, видимо, может воспроизводиться на материале кур. Во всяком случае, известно, что сыворотка крови кур, иммунизированных эритроцитами барана или птичьим туберкулином, содержит цитотоксические антитела по отношению к базофилам [24]. Методом розеткообразования по-

казано существование двух типов цитофильных антигенов: термостабильных, устойчивых к восстанавливающему действию меркаптоэтанола и термолабильных, неустойчивых к меркаптоэтанола. Эти сведения позволяют подозревать существование гетерогенности птичьих гомоцитотропных антигенов, как это известно у млекопитающих. В отдельном наблюдении показана также возможность пассивной сенсибилизации и эозинофилов.

Важным итогом результатов исследований, приведенных выше, является обоснование заключения о том, что прообраз немедленной аллергической реакции появляется еще до разветвления эволюционного дерева в сторону млекопитающих. Но прообраз этот, как показано выше, еще далек от совершенства, достигаемого у млекопитающих и, в особенности, у человека. Данные, полученные на птицах, подтверждают, что эволюция происходила в направлении создания вооружения клеток воспаления высокоспецифичным механизмом распознавания чужеродного антигенного материала (предшественником такого механизма может быть отчасти и рецепция IgG клетками воспаления). Иными словами, начинал формироваться высокоспецифичный способ индивидуального распознавания отдельных молекул и запуска высокоспецифичной воспалительной реакции. Это коренным образом отличалось от механизма группового распознавания и активации клеток воспаления более древними реакциями врожденного иммунитета.

На сегодня можно лишь с уверенностью утверждать, что полноценно анафилактический тип реакции гиперчувствительности представлен у теплокровных млекопитающих. У холоднокровного вида млекопитающих — голого землекопа (*naked mole rat*, *англ.*, *Heteroscephalus glabe*, *лат.*) — не производились попытки воспроизвести ни аллергическую реакцию, ни изучить характер иммунного ответа вообще. Определенно не известно время возникновения в ходе эволюции ключевых молекул, от которых зависит возможность аллергического ответа: ни высокоаффинного рецептора для IgE (Fc_εRI), ни самого иммуноглобулина E.

Некий прототип функции IgE может обнаруживаться у подклассов IgG, обладающих слабой гомоцитотропной активностью, но их способность фиксироваться на клетках воспаления крайне низкая и непродолжительная [10, 25] и ни в какое сравнение не идет с IgE.

Наиболее вероятные предшественники IgE и Fc_εRI

Полагают, что далеким предшественником IgE может быть иммуноглобулин Y (IgY). Этот иммуноглобулин обнаружен у рептилий, амфибий, птиц [26, 27]. Наиболее полно он изучен у птиц. У птиц известны антигены, принадлежащие к трем классам иммуноглобулинов: IgM, IgA и IgY. Указанные изотипы были идентифицированы у кур и уток [28], которые среди других представителей птиц являются в этом отношении наиболее изученными. Имеются лишь крайне ограниченные сведения об антигенах других представителей птиц, в частности, попугаевых [29] и страусовых [30]. IgY функционально проявляет свойства IgG. И тот, и другой иммуноглобулины содержатся в сыворотке крови в высокой концентрации (около 10 мг/мл) и обеспечивают адаптивный иммунитет к микробным инфектам. Дупликация гена, кодирующего тяжелые цепи IgY, произошла приблизительно, как считают, 160-130 млн лет тому назад в ходе эволюции млекопитающих (см. [31]) и позволила осуществиться дивергенции на IgG и IgE [32, 33], последний из которых получил привилегию выполнять противопаразитарный иммунитет и реакции аллергии. Этого не произошло у птиц и рептилий, у которых предковый изотип иммуноглобулина остался сохранным. Следовательно, сравнительный подход к изучению IgY представляет собою прием для выяснения эволюционных изменений, позволивших IgG и IgY приспособиться к выполнению разных функций у современных млекопитающих [27]. Хотя IgY функционально подобен IgG, его структура обеспечивает сохранение свойств как IgG, так и IgE (см. [31]).

Установление последовательности нуклеотидов в ДНК, кодирующей тяжелые цепи IgY (ипсилон цепи, Y-цепи), показало, что подобно IgY амфибий, IgY птиц содержит пару доменов (C_Y2), которые сохранились у IgE млекопитающих, но были удалены в ходе эволюции из IgG млекопитающих, что позволило образоваться «шарнирной» области в IgG [34] (рис. 1).

У уток описан укороченный (на 2 пары константных доменов в C-концевой области тяжелых цепей) вариант IgY [28]. Эта укороченная форма IgY (5,7 S), обозначаемая как IgY(ΔFc), образуется у некоторых видов черепах (см. [28]), а потому образование такой формы иммуноглобулина не ограничено

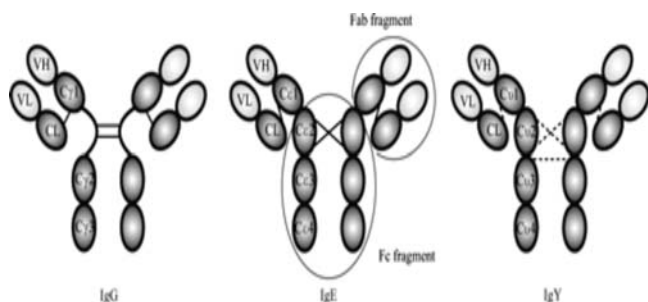


Рис. 1. Сравнение строения IgG и IgE млекопитающих и IgY птиц (по [34])

утками. Функциональное назначение укороченной формы IgY недостаточно понятно.

Результаты сравнительных исследований ν -цепей аксолотля и шпорцевых лягушек согласуются с гипотезой о существовании предковых структурных взаимоотношений между ν -цепями амфибий и птиц и ϵ -цепями млекопитающих [35]. В связи со сказанным представляет интерес сделанное выше упоминание попыток воспроизведения подобий анафилактических реакций у лягушек [15, 36]. К сожалению, как уже отмечено, эти данные не подвергались в последующем глубокому анализу и не получили экспериментального развития.

Для IgY описан и довольно подробно изучается в последнее время клеточный рецептор, связывающий Fc-фрагмент этого иммуноглобулина (Fc_{ν}) с высокой степенью аффинности [31, 34, 37-41]. Лейкоцитарный рецепторный комплекс (leukocyte receptor complex — LRC) у птиц находится на 31-й хромосоме [у человека этот комплекс локализован на хромосоме 19q13.4 и содержит более 40 генов, включая семейство иммуноглобулин(Ig)-подобных рецепторов клеток-киллеров и Ig-подобных рецепторов лейкоцитов], в которой зашифровано одно семейство генов, называемое CHIR (chicken Ig-like receptor) генами. Гены CHIR — очень значительное, разнообразное и полиморфное мультигенное семейство генов, ответственных за экспрессию более 100 белков. Их классифицируют как трансмембранные белки I типа с одним или двумя Ig-подобными доменами, представленными на клеточной поверхности, и подразделяют на активирующие (CHIR-A), ингибирующие (CHIR-B) или бифункциональные (CHIR-AB) (см.[41]). Активирующий рецептор имеет короткий цитоплазматический хвост без какого-либо сигнального мотива, но трансмембранный домен содержит положительно заряженный остаток. Этот заряженный остаток обеспечивает взаимодействие рецептора с адапторной молекулой, подобной γ -цепи $Fc_{\epsilon}RI$ ($Fc_{\epsilon}RI\gamma$), активирующей ITAM (immunoreceptor tyrosine-based activating motif) [37]. Тормозящие (ингибирующие) рецепторы не имеют такого заряженного остатка в трансмембранном домене, но снабжены длинным цитоплазматическим хвостом, содержащим ITIM (immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif). Бифункциональные (CHIR-AB) рецепторы обладают обоими свойствами: имеют положительно заряженный остаток в трансмембранном домене и длинный цитоплазматический хвост, включающий два ITIM. Бифункциональные CHIR-AB1 связываются с Fc_{ν} . Специальный анализ, выполненный на материале разных линий кур, позволил идентифицировать около 20 генов CHIR-AB с разной связывающей способностью по отношению к IgY: от неопределяемой до высокоаф-

финной. За связывание CHIR-AB1 с IgY ответственен единственный внеклеточный домен рецептора, представленный на наружной стороне клеточной мембраны. Связывание зависит от ключевых 5 аминокислотных остатков, образующих участок связывания. Установлено необычное соотношение рецептор/иммуноглобулин в образующемся комплексе: две молекулы CHIR-AB1 связывают одну молекулу IgY (соотношение 2:1) [38, 39], а не 1:1, как это соответствует взаимодействию $Fc_{\epsilon}RI$ с IgE (рис. 2).

Установление взаимодействия CHIR-AB1 с IgY в соотношении 1:1 приводит к образованию низкоаффинного комплекса, а соотношение 2:1 характеризуется повышением аффинности вследствие эффекта avidности, когда рецептор был привязан к поверхности [38]. За связывание с CHIR-AB1, скорее всего, ответственен участок в области $C_{\nu}3/C_{\nu}4$ -доменов IgY. По соотношению 2:1 и участкам связывания, взаимодействие IgY с CHIR-AB1 напоминает взаимодействие $Fc_{\alpha}RI$ с $C_{\alpha}2/C_{\alpha}3$ -доменами IgA [40].

CHIR-AB1 экспрессирован на незрелых и зрелых В-лимфоцитах, моноцитах, макрофагах и натуральных клетках-киллерах кур (см. [37]).

Что касается распространенности представленности CHIR у разных видов птиц, то данные на этот счет крайне скудные и довольно обескураживающие. Дело в том, что у других исследованных видов птиц, за исключением кур, аналоги CHIR не найдены. Например, CHIR не идентифицирован у уток, но у индюков, близких родственников кур, описан прототип CHIR (ген располагается на 3-й хромосоме генома индюка) [41], обозначенный как TILR (turkey Ig-like receptor). На основании оцененных последовательностей сделано заключение о том, что эти рецепторы представлены одним активирующим типом рецептора

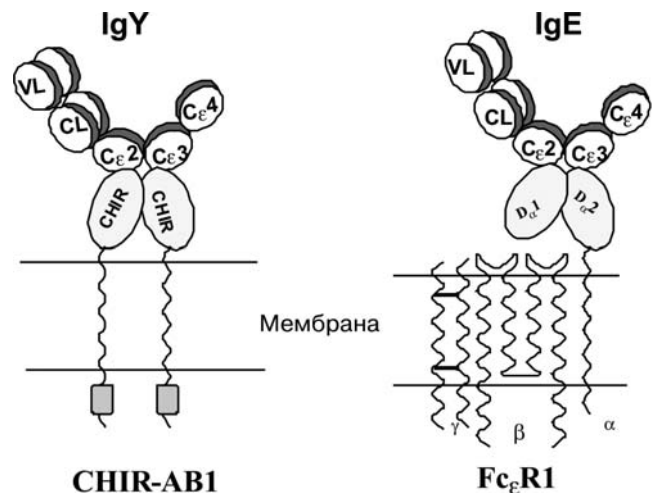


Рис. 2. Сравнение моделей взаимодействия IgY с CHIR-AB1 (одного из трех вероятных вариантов) [38] и IgE с $Fc_{\epsilon}RI$ [2]

(TILR-A), одним ингибирующим (TILR-B) и четырьмя бифункциональными (TILR-AB). Особенность клеточного представительства состояла в том, что рецептор в большей степени был представлен на тромбоцитах, а не на лимфоцитах.

О предназначении аллергии

Сказанное, в свою очередь, ставит, по крайней мере, следующие два вопроса. Во-первых, что сделало необходимым появление аллергической реактивности и, во-вторых, каково целевое назначение этого вида реактивности, достигающее совершенства у наиболее совершенных животных организмов.

Что касается первого вопроса, то в настоящее время становится все более ясным побудительный мотив возникновения аллергической реактивности. Ранее нами была предложена концепция целесообразности аллергического ответа у высокоорганизованных животных [7] при поступлении во внутреннюю среду организма чужеродного антигенного материала в ничтожных количествах, которые еще не могут индуцировать антиген-специфическую реакцию воспаления, опосредуемую другими механизмами приобретенного иммунитета [42, 43]. Видимо, именно для высокоорганизованных животных такие количества проникающего в организм антигена являются небезразличными, а потому должны быть распознаны высокочувствительной реакцией.

Тем самым, вместо распространенного взгляда на аллергию как реакцию, возникающую вследствие повреждения («поломки») иммунной системы (именно — иммунопатологии), было предложено другое представление об аллергии как необходимой реакции при неполноценности гистогематических барьеров, допускающей в организм чужеродный антигенный материал из окружающей среды. В этом и усматривалась биологическая целесообразность аллергической реактивности [7]. Соответственно, повышение барьерной проницаемости рассматривалось как важнейшая форма предрасположения к аллергии, определяющая быть или не быть аллергическому ответу.

Данные последнего времени все более подтверждают справедливость такого представления. Соответствующий фактический материал был обобщен и систематизирован нами в ранее опубликованных работах [44-46]. Повышение проницаемости к аллергенам установлено у больных с атопией на всех барьерных тканях, через которые аллерген может проникнуть в организм: на коже, слизистых оболочках дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта. Многими наблюдениями подтверждено, что повышение проницаемости тканевых барьеров может быть обусловлено как генетически опосредованными механизмами, так и средовыми воздействиями. Следует заметить, что

среди разнообразных предполагаемых механизмов могут быть те, которые направлены на повышение проницаемости по отношению только к определенному или определенным аллергенам. Так, у больных поллинозом с гиперчувствительностью к пыльце березы повышение проницаемости слизистой конъюнктивы вне сезона цветения (в зимнее время года) обнаружено к аллергену березы (Bet v 1), но не к аллергену тимофеевки, к которому у данного пациента не было повышенной чувствительности [47]. Многие аллергены, включая аллергены клещей домашней пыли, содержат разные биохимически активные молекулы, которые повышают проницаемость эпителиального барьера, но, кроме того, могут облегчать и развитие сенсibilизации к поступающему через тканевый барьер аллергену за счет стимуляции образования провоспалительных цитокинов и активации клеток, участвующих в иммунном ответе. Ранее полагали, что главным фактором повышения эпителиальной проницаемости является протеолитическая активность аллергена клещей домашней пыли. Однако позже оказалось, что нарушение функции эпителиального барьера и продукция провоспалительного хемокина (CCL20) могут не зависеть от протеазной активности [48]. Поэтому сложный и изменчивый состав естественного материала клещей домашней пыли может быть ответственен за избирательное повышение проницаемости барьерной ткани к аллергенам клещей и облегчение сенсibilизации к этим аллергенам.

Обусловленный повышенной барьерной проницаемостью механизм предрасположения к аллергии стал рассматриваться в настоящее время как основа специальных форм аллергической патологии. Например, выделены формы атопического дерматита, обусловленные генетическим дефектом барьерной функции или негенетическими нарушениями (сухость кожи, расчесы, микробные, токсические воздействия, фототоксический эффект и пр.) [49].

Взгляд на аллергию как неизбежную реакцию, возникающую в ответ на поступление в организм антигена вследствие нарушения оградительной функции барьерных тканей, позволяет приблизиться к ответу на второй поставленный вопрос: какое целевое назначение аллергической реактивности и чем может грозить высокоорганизованному животному радикальное устранение этого эволюционного приобретения. Ответить на этот вопрос могли бы помочь эксперименты, в которых были бы созданы условия, позволяющие предотвратить возникновение немедленного аллергического ответа (IgE-опосредованного) не только у данной особи, но и у ее прямых и отдаленных потомков с тем, чтобы оценить отдаленные последствия такого вмешательства. Очевидно, что неузнаваемое персистирующее присутствие в высокоорганизован-

ном животном низких концентраций антигенов, действительных носителей чужеродной генетической информации, может иметь неожиданные последствия, проявляющиеся в отдаленном потомстве. Клинические наблюдения, которыми располагает современная медицина, не позволяют заглянуть в эту проблему, так как опыт эффективного подавления аллергической реактивности пока что (возможно, к счастью) непродолжительный и ограничен периодом начавшегося широкого применения противовоспалительных (противоаллергических) лекарственных средств и анти-IgE терапии. Тем не менее, не следует забывать, что сейчас ведутся интенсивные исследования, направленные на создание новых лекарственных средств именно радикального устранения IgE-опосредованной аллергии. В качестве примера можно привести экспериментальное получение Fc ϵ RI-миметика, представляющего собою пептид, содержащий ключевые две петли α -цепи Fc ϵ RI, которые, как известно, взаимодействуют с ϵ -цепями IgE. Этот пептид, имеющий высокий аффинитет и специфичность по отношению к IgE, препятствует связыванию IgE с Fc ϵ RI и при однократном введении предупреждает пассивную сенсibilизацию мышей, дефицитных по продукции IgE, аллерген-специфическим IgE, а при 3-недельном использовании обеспечивает блокаду активной анафилаксии полноценных по продукции IgE мышей [50]. Комбинированное применение таких препаратов и средств, инактивирующих функцию других ключевых участников аллергического ответа, вполне вероятно, позволит в недалеком будущем лишить организм способности реагировать реакциями гиперчувствительности I типа. В связи со сказанным становится актуальным заблаговременная организация исследований, направленных на выяснение возможных (не исключено, что и нежелательных) отдаленных последствий радикального устранения аллергической (IgE-опосредованной) реактивности.

Для достижения этих целей наиболее доступными могли бы стать опыты на лабораторных животных, дефицитных по ключевым составляющим звеньям аллергического ответа (на IgE-, Fc ϵ RI-дефицитных мышцах, на мышцах, дефицитных по тучным клеткам и пр.). Однако результаты таких опытов могут оказаться не столь уж однозначными. Дело в том, что устранение IgE-зависимого ответа и главных его составляющих может привести к оживлению альтернативных путей, которые в слабовыраженной форме эволюционно возникли как предшественники классической немедленной аллергии. Действительно, сказанному можно найти подтверждение среди экспериментальных данных, полученных на примере изучения анафилактических проявлений у животных, дефицитных по способности продуцировать антитела изо-

типа IgE [51], по тучным клеткам [52, 53] или по α -субъединице Fc ϵ RI [54]. Правда, при оценке этих данных следует иметь в виду, что они получены на мышцах (наиболее доступном в настоящее время объекте исследования), которые, по-видимому, имеют ряд особенностей механизма анафилаксии. В частности, это касается отчетливых различий IgE-опосредованных и неIgE-опосредованных механизмов реакции. Первый из них можно считать классическим механизмом, принципиально соответствующим таковому немедленной аллергии человека. Второй механизм (так же как и предыдущий — комплемент-независимый) опосредуется антителами изотипа IgG, протекает с участием не тучных клеток, а макрофагов, в него вовлекаются Fc γ RIII и в качестве главного посредника — не гистамин, а фактор, активирующий тромбоциты (см. [43]). Из-за ограниченности сравнительных данных, полученных на других видах животных, трудно сделать окончательные суждения о том, насколько механизмы IgG-опосредованной анафилаксии, выявляемые на мышцах, имеют универсальное значение. Таким образом, проведению опытов с воспроизведением радикального устранения немедленной аллергической реакции должна еще предшествовать разработка специальной модели с подтверждением полноты такого устранения.

Вероятность естественной исходной толерантности к аллергенам

Как показано на примере IgE-опосредованной гиперчувствительности I типа, аллергический ответ индуцируется низкими дозами аллергена, а антигенная стимуляция в высоких дозах вызывает другие формы иммунного ответа и развитие толерантности. Это продемонстрировано в разных вариантах опытов на экспериментальных животных, а также в клинике при изучении механизма аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) [2]. Существуют примеры выбора организмом характера иммунологического реагирования в естественных условиях в зависимости от дозы аллергена. Многократно показано, что гиперчувствительность I типа к яду перепончатокрылых формируется у лиц, подвергавшихся спорадическому ужалению [55]. Известно, что даже одного или нескольких ужалений перепончатокрылыми бывает достаточным для развития сенсibilизации. В течение 1-го месяца после ужаления более чем у 30% взрослых удается установить сенсibilизацию к яду. Затем, при отсутствии повторных ужалений, кожные пробы становятся отрицательными у 30% этих пациентов через 2 года и приблизительно у 50% через 3 года (см. [56]). Пчеловоды же подвергаются многократным воздействиям высоких доз аллергена яда пчел. Полагают, что 13 ужалений пчелами обеспечивают высокую дозу

аллергена, соответствующую 65 мкг фосфолипазы A₂, введенной внутрикожно. Под действием таких доз аллергена у пчеловодов формируется устойчивость к яду, обусловленная переключением на другой тип иммунного ответа и формированием аллерген-специфической Т-клеточной толерантности (индукцией регуляторных аллерген-специфических Th1-клеток) [56]. Это происходит, как видно, в условиях, характеризующихся периодически повышающейся до высоких уровней концентрации аллергена. Эти сведения согласуются с результатами изучения механизма АСИТ и экспериментальными данными, свидетельствующими о том, что массивные дозы антигена индуцируют формы иммунного ответа, которые делают необязательной формирование аллергической реактивности.

В связи со сказанным представляет интерес давно известный факт, состоящий в том, что среди сельского населения, несмотря на высокие концентрации пыльцевых аллергенов в окружающей среде, наблюдается значительно меньшая распространенность пыльцевой аллергии, чем среди городского населения, находящегося в условиях воздействия относительно низких концентраций аллергена. В свое время выдвигалось много предположений для объяснения этого факта, большинство из которых сводилось к допущению действия неблагоприятных аллерген-неспецифических факторов городской среды. При этом не рассматривалась вероятность возникновения аллерген-специфической толерантности к аллергенам пыльцы растений, формирование которой могло облегчаться незначительной миграцией сельского населения за пределы привычных климатогеографических зон. В таких условиях могло обеспечиваться антенатальное воздействие на плод аллергенов привычного окружения еще в тот период, когда существуют наи-

более благоприятные условия формирования иммунологической толерантности. Такое предположение может быть обоснованным в том случае, если существует трансплацентарный доступ экзоаллергенов к плоду. Действительно, в ряде работ такая возможность была установлена. Так, показано присутствие клещевого аллергена Der p 1 в аллантоисной жидкости и кровотоке плода, что является прямым свидетельством трансамниотической и трансплацентарной аллергенной экспозиции [57]. В других работах показана аллерген-специфическая Т-клеточная реактивность клеток пуповинной крови к разнообразным пищевым и ингаляционным аллергенам (см. [58]), что свидетельствовало о воздействии на плод, возможно, в ранний (около 20-й нед.) период беременности аллергенов, поступающих от матери, находившейся в контакте с ними [58]. В экспериментальных условиях показано, что пренатальная аллергенная экспозиция (овальбумином) приводила к толерантности или сенсibilизации потомства в зависимости от времени воздействия и количества вводимого орально аллергена самкам-мышам в период беременности [59]. При этом нельзя не принимать во внимание и влияние проходящего через плацентарный барьер аллерген-специфического IgG1 [60, 61].

Обобщение существующих данных о внутриутробном воздействии аллергена на плод и влиянии этого воздействия на сенсibilизацию плода и потомства пока что не позволило прийти к четким выводам и объяснить существующие противоречия результатов наблюдений [62-64].

Не вызывает возражения общее положение о том, что определенный период развития плода является критическим для последующего развития или, напротив, невозможности развития атопических заболеваний [62]. Однако данные, позволяющие создать яс-

Таблица

Основные этапы внутриутробного развития иммунной системы плода (по [69])

Основные показатели	Сроки и периоды вынашивания: неделя (триместр)
Дифференцировка макрофагов и их диссеминация	С 4-й нед. (I)
Заселение тимуса пре-Т-клетками	С 6-й нед. (I)
Начало продукции В-клеток в печени	Около 6-й нед. (I)
Продукция IgE в печени	После 8-й нед. (I)
Продукция IgE в селезенке и легких	С 11-й нед. (I)
Образование коркового слоя в тимусе	С 11-й нед. (I)
Начало лимфопоэза в костном мозге	С 12-й нед. (I)
Завершение образования центральной зоны тимуса	15-16-я нед. (II)
Т-клеточная клональная экспансия	С 13-й нед. (I)
Определение IgM в кровотоке	С 19-й нед. (II)
Образование аллерген-специфических и противомикробных антител	С 23-й нед. (II)
Развитие способности к Th1-ответу	С 37-й нед. (III)

ную и убедительно аргументированную картину связи эмбрионального развития плода, аллергенного воздействия на него и организм матери с возможностью последующего проявления атопии, неоднозначны и недостаточно информативны.

Показано, например, что экспозиция аллергеном собак в конце эмбрионального периода и сразу после рождения ребенка сопряжена с такими изменениями иммунной системы, которые могут проявляться угнетением возможности возникновения в последующем атопии [65]. Однако эти результаты принципиально не подтверждены в другом исследовании [66]. Существуют отдельные указания на связь между сезоном пыления растений, появления на свет детей и проявлениями атопии в последующий период наблюдения (до 12—15 лет). В группе 209 детей, рожденных в период сезона пыления аллергенных деревьев, реже развивался аллергический риноконъюнктивит и реже определялись антитела (изотипа IgE) к аллергену пыльцы деревьев, чем у детей, рожденных в другое время года [67]. В другой работе, выполненной на 1007 случайно отобранных детях в возрасте от 7 до 17 лет, не удалось установить связи атопии как таковой с определенным сезоном рождения [68].

Помочь ответить на вопрос о характере последствий антенатального воздействия на плод аэроаллергенов естественного окружения могли бы эпидемиологические исследования, проведенные в регионах с распространением продолжительно действующего, но в пределах четко ограниченного сезона, сильного аллергена (например, пыльцы амброзии) на группах лиц из числа коренного населения и приезжих (из регионов, в которых отсутствует данный аллерген) с учетом периодов зачатий. В числе прочих важных учитываемых обстоятельств при планировании таких эпидемиологических исследований следует иметь в виду, что IgE начинает образовываться в районе 11-й нед созревания плода, сначала исключительно в печени, в течение последующих 10 нед — в легких и селезенке [63], а аллерген-специфический IgE определяется у плода в середине или конце 2-го триместра беременности [69] (таблица).

К сожалению, такие эпидемиологические исследования до настоящего времени не проводились. Ближе всего к обсуждаемому вопросу, по структуре и плану проведения исследования, могла бы быть недавно выполненная объемная работа с хорошей проработкой и учетом всех необходимых показателей [70]. Однако авторы ее преследовали иную цель, а именно установление связи раннего (около 11-й недели) периода вынашивания плода, приходившегося на сезон пыления высокоаллергенных для региона лиственных деревьев (березы и ольхи), с развитием в последующем сенсибилизации к пищевым аллергенам. Причем, в работе

нет сведений ни о пыльцевой аллергии, ни о видах пищевых аллергенов, которые имеют перекрестные антигенные свойства с аллергенами пыльцы указанных видов деревьев. Поэтому упомянутая работа может быть использована лишь для создания варианта модели желаемого исследования.

Необходимые исследования, способствующие пониманию биологического смысла аллергии

Весь приведенный выше материал претендует лишь на краткое обоснование важности выбора приоритетных перспективных научных направлений, ориентированных на выяснение смысла биологической функции аллергической реактивности. Среди этих направлений интересными, по крайней мере, на сегодня представляются следующие.

Во-первых, проведение полноценных систематических исследований в рамках сравнительной аллергологии и иммунологии с целью прояснения действительной картины эволюционного хода развития аллергической реактивности.

Во-вторых, выяснение разнообразия форм изменения барьерной проницаемости и проводимости аллергенов применительно к разным типам барьерных тканей для обоснования важности патологии барьеров в предрасположении к аллергии и создания специализированных способов восстановления или замещения утраченной барьерной функции.

В-третьих, проведение исследований, направленных на выяснение биологических и медицинских последствий радикального устранения аллергической реактивности у высоко развитых животных, в том числе и у приматов. При этом нельзя исключить, что последствия утраты аллергической реактивности могут проявиться лишь в потомстве следующих поколений.

В-четвертых, установление значения режимов естественного аллергенного воздействия в антенатальном и постнатальном периодах для формирования либо устойчивости, либо, напротив, — повышенной чувствительности к аллергии.

Хочется надеяться, что такого рода исследования позволят по-новому оценить богатейший фактический материал последних десятилетий и наметить новые пути преодоления роста распространенности аллергических заболеваний.

Список литературы

1. *Igea J.M.* The history of the idea of allergy. *Allergy*. 2013. — Vol. 68. — P. 966-973.
2. *Гущин И.С., Курбачева О.М.* Аллергия и аллерген-специфическая иммунотерапия. — М.: Фармарус Принт, 2010. — 228 с.
3. *Burton O.T., Oettgen H.C.* Beyond immediate hypersensitivity: evolving roles for IgE antibodies in immune ho-

meostasis and allergic diseases. *Immunol. Rev.* 2011. — Vol. 24. — P. 128-143.

4. **Agrawal D.K., Shao Z.** Pathogenesis of allergic airway inflammation. *Cur. Allergy Asthma Rep.* 2010. — Vol. 10. — P. 39-48.

5. **Wu L.C.** Immunoglobulin E receptor signaling and asthma. *J. Biol. Chemistry.* 2011. — Vol. 23. — P. 32891-32897.

6. **Saito H., Ishizaka T., Ishizaka K.** Mast cells and IgE: from history to today. *Allergology International.* 2013. — Vol. 62. — P. 3-12.

7. **Гущин И.С.** Об элементах биологической целесообразности аллергической реактивности. *Пат. физиол.* 1979, №4, с.3-11.

8. **Супотинин Н.Н.** Эволюция аллергических процессов. *Физиол. журнал (Киев).* 1972, т.18, №6, с.837-841.

9. **Caraballo L., Zakzuk J.** Consideraciones sobre la evolucion de la respuesta inmunitaria Th2 y sus posibles relaciones con parasitosis y alergia. *Biomedica.* 2012. — Vol. 32. — P. 145-157.

10. **Gershwin L.J.** The phylogenetic development of anaphylactic activity and homocytotropic antibodies. *Dev. Comp. Immunol.* 1978. — Vol. 2. — P. 595-615.

11. **Ramsdell S.G.** A note on anaphylactic behavior in the paramecium. *J. Immunol.* 1927. — Vol. 14. — P. 197-199.

12. **Ramsdell S.G.** The smooth muscle reaction in the serum treated earthworm. *J. Immunol.* 1927. — Vol. 13. — P. 385-387.

13. **Krafka J.** The production of anaphylaxis in the crawfish. *Am. J. Epidemiol.* 1929. — Vol. 10. — P. 261-264.

14. **Dreyer N.B., King J.M.** Anaphylaxis in the fish. *J. Immunol.* 1948. — Vol. 60. — P. 277-282.

15. **Cohen S.G., Sapp T.M., Shaskas J.R.** Phylogeny of hypersensitivity. I. Anaphylactic responsiveness of the frog, *Rana pipiens*. *J. Allergy.* 1971. — Vol. 47. — P. 121-130.

16. **Downs C.M.** Anaphylaxis. VII. Active anaphylaxis in turtles. *J. Immunol.* 1928. — Vol. 15. — P. 77-81.

17. **Jayaraman S., Muthukkaruppan V.** Manifestation of anaphylaxis to egg albumen in the lizard, *Calotes versicolor*. *Experientia.* 1975. — Vol. 31 (12). — P. 1468-1469.

18. **Chand N., Eyre P.** Acute systemic anaphylaxis in adult domestic fowl — possible role of vasoactive lipids and peptides. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 1978. — Vol. 236. — P. 164-176.

19. **Ettinger A.C., Hirata A.A., Van Alten P.J.** Differential susceptibilities of young and adult chickens to passive cutaneous anaphylactic reaction. *Immunology.* 1970. — Vol. 19. — P. 257-266.

20. **Faith R.E., Clem L.W.** Passive cutaneous anaphylaxis in the chicken. Biological fractionation of the mediating antibody population. *Immunology.* 1973. — Vol. 25. — P. 151-164.

21. **Bellavia A., Marino V., Gallo E.** Et al. Contact sensitivity to oxazolone in the chicken: evidence for Arthus type hypersensitivity of the cutaneous reaction. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* 1992. — Vol. 14. — P. 233-250.

22. **Chand N., Eyre P.** The pharmacology of anaphylaxis in the chicken intestine. *Br. J. Pharmacol.* 1976. — Vol. 57. — P. 399-408.

23. **Chand N., Eyre P.** Anaphylactic contraction of pulmonary blood vessels of chicken. *Br. J. Pharmacol.* 1977. — Vol. 59. — P. 201-208.

24. **Wilson A.B., Heller E.D.** Passive sensitization of tissue cells. V. The detection of chicken antibodies cytophilic for basophils and eosinophils. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 1976. — Vol. 51. — P. 68-79.

25. **Гущин И.С.** Немедленная аллергия клетки. М., «Медицина». 1976, 175 с.

26. **Frajnik M.F.** Comparative analyses of immunoglobulin genes: surprises and portents. *Nat. Rev. Immunol.* 2002. — Vol. 2. — P. 688-698.

27. **Warr G.W., Magor K.E., Higgins D.A.** *Immunol. Today.* 1995. — Vol. 16. — P. 392-398.

28. **Lundqvist M.L., Middleton D.L., Radford C.** et al. Immunoglobulins of the non-galliform birds: antibody expression and repertoire in the duck. *Dev. Comp. Immunol.* 2006. — Vol. 30. — P. 93-100.

29. **Baghian A., Reyes C.V., Mendoza A.** et al. Production of a rabbit anti-cockatiel immunoglobulin G and characterization of its cross-reactivities with immunoglobulin G of other psittacine species. *Avian Dis.* 1999. — Vol. 43. — P. 48-54.

30. **Cadman H.F., Kelly P.J., Dikanifura M.** et al. Isolation and characterization of serum immunoglobulin classes of the ostrich (*Struthio camelus*). *Avian Dis.* 1994. — Vol. 38. — P. 616-620.

31. **Taylor A.I., Sutton B.J., Calvert R.A.** Mutations in an avian IgY-Fc fragment reveal the locations of monocyte Fc receptor binding sites. *Dev. Comp. Immunol.* 2010. — Vol. 34. — P. 97-101.

32. **Parvari R., Avivi A., Lentner F.** et al. Chicken immunoglobulin γ -heavy chains: limited VH gene repertoire, combinatorial diversification by D gene segments and evolution of the heavy chain locus. *EMBO J.* 1988. — Vol. 7. — P. 739-744.

33. **Vernersson M., Aveskogh M., Munday B., Hellman L.** Evidence for an early appearance of modern post-switch immunoglobulin isotypes in mammalian evolution (II): cloning of IgE, IgG1 and IgG2 from a monotreme, the duck-billed platypus, *Ornithorhynchus anatinus*. *Eur. J. Immunol.* 2002. — Vol. 32. — P. 2145-2155.

34. **Taylor A.I., Gould H.J., Sutton B.J., Calvert R.A.** Avian IgY binds to monocyte receptor with IgG-like structure. *J. Biol. Chem.* 2008. — Vol. 283. — P. 16384-16390.

35. **Fellah J.S., Kerfourn F., Wiles M.V.** et al. Phylogeny of immunoglobulin heavy chain isotypes: structure of the constant region of *Ambystoma mexicanum* ϵ chain deduced from cDNA sequence. *Immunogenetics.* 1993. — Vol. 38. — P. 311-317.

36. **Рахматуллин И.М.** К механизму действия сывороточных антигенов на центральную нервную систему: Дисс. на соискание ученой степени к.м.н. — Казань, 1953.

37. **Viertlboeck B.C., Schweinsberg S., Hanczaruk M.A.** et al. The chicken leukocyte receptor complex encodes a primordial, activating, high-affinity IgY Fc receptor. *PNAS.* 2007. — Vol. 104. — P. 11718-11723.

38. **Arnon T.I., Kaiser J.T., West A.P.** et al. The crystal structure of CHIR-AB1, a primordial avian classical Fc receptor. *J. Mol. Biol.* 2008. — Vol. 381. — P. 1012-1024.

39. **Taylor A.I., Beavil R.L., Sutton B.J., Calvert R.A.** A monomeric chicken IgY receptor binds IgY with 2:1 stoichiometry. *J. Biol. Chem.* 2009. — Vol. 284. — P. 24168-24175.

40. **Purzel J., Schmitt R., Viertlboeck B.C., Gobel T.W.** Chicken IgY binds its receptor at C_H3/C_H4 interface similarly as the human IgA: Fc α RI interaction. *J. Immunol.* 2009. — Vol. 183. — P. 4554-4559.

41. **Windau K., Viertlboeck B.C., Gobel T.W.** The turkey Ig-like receptor family: identification, expression and function. *PLOS ONE.* 2013. — Vol. 8, e59577.

42. **Свурцлов В.В.** Гомоцитотропные антитела и пассивная кожная анафилаксия у мышей разных линий: Дисс. на соискание ученой степени к.м.н. — М., 1977. — 142 с.

43. *Finkelman F.D., Rothenberg M.E., Brandt E.B.* et al. Molecular mechanisms of anaphylaxis: lessons from studies with murine models. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005. — Vol. 115. — P. 449-457.
44. *Гущин И.С.* Аллергическая проницаемость барьерных тканей — стратегическая проблема аллергологии. *Пульмонология.* 2006, №3, с.5-13.
45. *Гущин И.С.* Эпидермальный барьер и аллергия. *Рос. аллергол. журн.* 2007, №2, с.3-16.
46. *Гущин И.С.* Преодоление аллергенами тканевого барьера — решающая форма предрасположения к аллергии. *Пат. физиол.* 2009, №9, с.8-13.
47. *Renkonen J., Mattila P., Lehti S.* et al. Birch pollen allergen Bet v 1 binds to and is transported through conjunctival epithelium in allergic patients. *Allergy.* 2009. — Vol. 64. — P. 868-875.
48. *Post S., Nawijn M.C., Jonker M.R.* et al. House dust mite-induced calcium signaling instigates epithelial barrier dysfunction and CCL20 production. *Allergy.* 2013. — Vol. 68. — P. 1117-1125.
49. *Eyrich K., Novak N.* Immunology of atopic eczema: overcoming the Th1/Th2 paradigm. *Allergy.* 2013. — Vol. 68. — P. 974-982.
50. *Zhou J.S., Sandomenico A., Severino V.* et al. An IgE receptor mimetic peptide (PepE) protects mice from IgE mediated anaphylaxis. *Mol Biosyst.* — 2013. — Vol. 11. — P. 2853-2859.
51. *Oettgen H.C., Martin T.R., Wynshaw-Boris A.* et al. Active anaphylaxis in IgE-deficient mice. *Nature.* 1994. — Vol. 370. — P. 367-370.
52. *Arimura A., Nagata M., Watanabe A.* et al. Production of active and passive anaphylactic shock in WBB6F1 mouse, a mast cell-deficient strain. *Experientia.* 1990. — Vol. 46. — P. 739-742.
53. *Choi I.H., Shin Y.M., Park J.S.* et al. Immunoglobulin E-dependent active fatal anaphylaxis in mast cell-deficient mice. *J. Exp. Med.* 1998. — Vol. 188. — P. 1587-1592.
54. *Dombrowicz D., Flamand V., Miyajima I.* et al. Absence of Fc ϵ RI α chain results in upregulation of Fc γ RIII-dependent mast cell degranulation and anaphylaxis. Evidence of competition between Fc ϵ RI and Fc γ RIII for limiting amounts of FcR β and γ chains. *J. Clin. Invest.* 1997. — Vol. 99. — P. 915-925.
55. *Гущин И.С., Чумаева В.Г.* Аллергия к насекомым. Клиника, диагностика и лечение. М., «Фармарус Принт», 2003, 328 с.
56. *Meiler F., Zumkehr J., Klunber S.* et al. In vivo switch to IL-10-secreting T regulatory cells in high dose allergen exposure. *J. Exp. Med.* 2008. — Vol. 205. — P. 2887-2898.
57. *Holloway J.A., Warner J.O., Vance G.H.* et al. Detection of house-dust-mite allergen in amniotic fluid and umbilical-cord blood. *Lancet.* 2000. — Vol. 356. — P. 1900-1902.
58. *Szepfalusi Z., Pichler J., Elsasser S.* et al. Transplacental priming of the human immune system with environmental allergens can occur early in gestation. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000. — Vol. 106. — P. 530-536.
59. *Fusaro A.E., de Brito C.A., Tanigushi E.F.* et al. Balance between early life tolerance and sensitization in allergy: dependence on the timing and intensity of prenatal and postnatal allergen exposure of the mother. *Immunology.* 2009. — Vol. 128. — P. e541-e550.
60. *Uthoff H., Spenner A., Reckelkamm W.* et al. Critical role of preconceptional immunization for protective and nonpathological specific immunity in murine neonates. *J. Immunol.* 2003. — Vol. 71. — P. 3485-3492.
61. *Polte T., Hennig C., Hansen G.* Allergy prevention starts before conception: maternofetal transfer of tolerance protects against the development of asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008. — Vol. 122. — P. 1022-1030.
62. *Jones C.A., Holloway J.A., Warner J.O.* Does atopic disease start in foetal life? *Allergy.* 2000. — Vol. 55. — P. 2-10.
63. *Jones C.A., Holloway J.A., Warner J.O.* Fetal immune responsiveness and routes of allergic sensitization. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2002. — Vol. 13 (Suppl.15) p.19-22.
64. *Barret E.G.* Maternal influence in the transmission of asthma susceptibility. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2008. — Vol. 21. — P. 474-484.
65. *Bufford J.D., Reardon C.L., Roberg K.A.* et al. Effects of dog ownership in early childhood on immune development and atopic diseases. *Clin. Exp. Allergy.* 2008. — Vol. 38. — P. 1635-1643.
66. *Lombardi E., Simoni M., La Grutta S.* et al. Effects of pet exposure in the first year of life on respiratory and allergic symptoms in 7-yr-old children. The SIDRIA-2 study. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2010. — Vol. 21. — P. 268-276.
67. *Nilsson L., Bjorksten B., Hattevig G.* et al. Season of birth as predictor of atopic manifestations. *Arch. Dis. Childhood.* 1997. — Vol. 76. — P. 341-344.
68. *Knudsen T.B., Thomsen S.F., Ulrik C.S.* et al. Season of birth and risk of atopic disease among children and adolescents. *J. Asthma.* 2007. — Vol. 44. — P. 257-260.
69. *Hertz-Picciotto I., Park H.Y., Dostal M.* et al. Prenatal exposures to persistent and non-persistent organic compounds and effects on immune system development. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2008. — Vol. 102. — P. 146-154.
70. *Pyrhonen K., Laara E., Hiltunen L.* et al. Season of the first trimester of pregnancy predicts sensitisation to food allergens in childhood: a population-based cohort study from Finland. *J. Epidemiol. Community Health.* 2012. — Vol. 66. — P. 49-56.

Поступила 30.01.14

Сведения об авторах:

Игорь Сергеевич Гущин — д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАМН, зав. отделом клинической иммунологии и аллергологии