ДОСЛІДЖЕННЯ ПАТОГЕНЕЗУ АЛЕРГІЧНОГО ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ ЗА УЧАСТЮ ЦИТОКІНІВ IL17 ТА IL23 У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ ПЕРСИСТЕНЦІЄЮ ВІРУСА ЕПШТЕЙНА-БАРР В АКТИВНІЙ І ЛАТЕНТНІЙ ФАЗАХ

С. О. Зубченко, І. Й. Кріль, В. В. Чопяк

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Резюме. Біологічні властивості IL23 відомі завдяки здатності посилювати функції Th17-клітин, зокрема проліферацію і продукцію ними IL17. Через вплив на Th17-лімфоцити, IL23 опосередковано сприяє формуванню і хронізації запальних станів і захворювань, серед яких, у першу чергу, аутоімунні хвороби. Алергічна астма вважається Th2-домінантним хронічним запальним захворюванням легень. Власне при астматичних захворюваннях легень спостерігається активація Th2-клітин і підвищення продукції ними цитокінів з подальшими патогенетичними ефектами. Досліджено, що віруси, в тому числі родини герпесвірусів, можуть виступати тригерами формування різних алергологічних захворювань. Припускають, що здатність IL23 індукувати синтез IL17A і IL17F може вказувати на залучення цього цитокіну в патогенез алергічних захворювань, у т.ч. вірусіндукованих. *Метою нашої роботи* було дослідити роль цитокінів IL17 та IL23 у формуванні алергічного запального процесу в пацієнтів з хронічною персистенцією вірусу Епштейна-Барр в активній і латентній фазах. *Матеріали та методи.* Під спостереженням знаходились 38 хворих з алергопатологією і хронічною персистенцією вірусу Епштейна-Барр, віком $(32,7 \pm 3,2)$ років. Пацієнтам виконували загальні лабораторні, специфічні алергологічні і молекулярно-генетичні дослідження. Порівняльний аналіз IL17 та IL23 проводили у групах хворих з верифікованою алергопатологією і хронічною Епштейна-Барр вірусною інфекцією в активній (1-а група, 20 осіб) і латентній (2-а група, 18 осіб) фазах. Контрольну групу склали 20 здорових осіб. *Результати.* Виявлено достовірні відмінності рівнів цих цитокінів залежно від фази латенції вірусу Епштейна-Барр і контрольної групи хворих. *Висновки.* Отримані результати демонструють ймовірний вплив хронічної EBV-інфекції на патогенез алергічного запального процесу і залежать від фази персистенції імунотропного вірусу.

Ключові слова: IL17, IL23, алергічні хвороби, вірус Епштейна-Барр.

С. О. Зубченко,
к.м.н., доцент кафедри клінічної імунології та алергології
Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького
Svitlana_zu@meta.ua
Астма та Алергія, 2019, № 4, С. 31–36.

PATHOGENESIS OF ALLERGIC INFLAMMATION WITH PARTICIPATION OF IL-17 AND IL-23 CYTOKINES IN PATIENTS WITH CHRONIC EPSTEIN-BARR VIRUS PERSISTENCE IN ACTIVE AND LATENT PHASES

S. A. Zubchenko, I. Y. Kril, V. V. Chopyak

Abstract. The biological properties of IL-23 are well-known for its ability to enhance Th17 cells functions, in particular their proliferation and production of IL-17. By affecting Th17 lymphocytes, IL-23 contributes to development and chronicity of inflammatory conditions and diseases, primarily autoimmune diseases. Allergic asthma is considered to be a Th2-dominant chronic inflammatory disease of the lungs. In patients with asthma are observed activation of Th2-cells, an increase in production of cytokines with subsequent pathogenetic effects. It is well known that viruses including the Herpesviridae family can be a trigger of different allergic conditions. It was suggested that the ability of IL-23 to induce the production of IL-17A and IL-17F may indicate its involvement in the pathogenesis of allergic diseases, including virus-induced. *The aim of our work* was to investigate the role of IL-17 and IL-23 cytokines in the

development of an allergic inflammation in chronic persistence of Epstein-Barr virus in active and latent phases. 38 people with allergic pathology and chronic persistence of the Epstein-Barr virus, mean age (32.7 ± 3.2) years, were included. General laboratory analysis, specific allergy and molecular genetic investigation was performed. Comparative analysis of IL-17 and IL-23 was performed in a group of people with confirmed allergy and chronic Epstein-Barr virus infection in active (first group, 20 people) and latent (second group, 18 people) phases. The control group consisted of 20 healthy people. Significant differences in levels of these cytokines were detected depending on latency phase of the Epstein-Barr virus and the control group. **Conclusions.** Obtained results demonstrate possible involvement of chronic EBV infection in pathogenesis of the allergic inflammation which depends on phase of the immunotropic virus persistence.

Key words: IL-17, IL-23, allergic diseases, Epstein-Barr virus.

S. O. Zubchenko,
PhD, Associate Professor, Department of Clinical Immunology and Allergology,
Danylo Halytsky Lviv National Medical University
Svitlana_zu@meta.ua

Asthma and Allergy, 2019, 4, P. 31–36.

ИССЛЕДОВАНИЕ ПАТОГЕНЕЗА АЛЛЕРГИЧЕСКОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА ПРИ УЧАСТИИ ЦИТОКИНОВ IL17 И IL23 У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПЕРСИСТЕНЦИЕЙ ВИРУСА ЭПШТЕЙНА-БАРР В АКТИВНОЙ И ЛАТЕНТНОЙ ФАЗАХ

С. А. Зубченко., И. И. Криль, В. В. Чопяк

Резюме. Биологические свойства IL23 известны благодаря способности усиливать функции Th17-клеток, в частности, пролиферацию и продукцию ими IL17. Из-за влияния на Th17-лимфоциты, IL23 косвенно способствует формированию и хронизации воспалительных состояний и заболеваний, среди которых, в первую очередь, — аутоиммунные болезни. Аллергическая астма считается Th2-доминантным хроническим воспалительным заболеванием легких. Собственно при астматических заболеваниях легких наблюдается активация Th2-клеток и повышение продукции ими цитокинов с последующими патогенетическими эффектами. Доказано, что вирусы, в том числе семейства герпесвирусов, могут выступать триггерами формирования различных аллергических заболеваний. Предполагают, что способность IL23 индуцировать синтез IL17A и IL17F может указывать на привлечение этого цитокина в патогенез аллергических заболеваний, в т.ч. вирусиндуцированных. *Целью нашей работы* было исследовать роль цитокинов IL17 и IL23 в формировании аллергического воспалительного процесса у пациентов с хронической персистенцией вируса Эпштейна-Барр в активной и латентной фазах. *Материалы и методы.* Под наблюдением находилось 38 больных с аллергопатологией и хронической персистенцией вируса Эпштейна-Барр в возрасте ($32,7 \pm 3,2$) лет. Пациентам проводили общие лабораторные, специальные аллергологические и молекулярно-генетические исследования. Сравнительный анализ IL17 и IL23 проводили в группах больных с верифицированной аллергопатологией и хронической Эпштейна-Барр вирусной инфекцией в активной (1-я группа, 20 человек) и латентной (2-я группа, 18 человек) фазах. Контрольную группу составили 20 здоровых лиц. *Результаты.* Выявлены достоверные различия уровней этих цитокинов в зависимости от фазы латенции вируса Эпштейна-Барр и контрольной группы больных. *Выводы.* Полученные результаты демонстрируют вероятное влияние хронической EBV-инфекции на патогенез аллергического воспалительного процесса и зависят от фазы персистенции иммуноотропного вируса.

Ключевые слова: IL17, IL23, аллергические болезни, вирус Эпштейна-Барр.

С. А. Зубченко,
к.м.н., доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии
Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого
Svitlana_zu@meta.ua

«Астма и аллергия», 2019, № 4, С. 31–36.

Вступ. На сьогоднішній день біологічні властивості IL23 відомі завдяки здатності посилювати функції Th17-клітин, зокрема проліферацію і продукцію ними цитокінів, серед яких провідну роль має IL17 [1, 2]. На відміну від інших ефекторних CD4+ Т-клітин, Treg задіяні у периферичній толерантності для пригнічення імунних реакцій [3]. Як і

IL12, IL23 переважно секретується клітинами природженої імунної системи, зокрема, активованими дендритними клітинами, моноцитами і макрофагами. IL23 активує Т-лімфоцитарну субпопуляцію Th17. Через вплив на Th17-клітини IL23 опосередковано впливає на формування і хронізацію запальних станів і захворювань, включаючи аутоімунний

енцефаліт, колаген-індукований артрит і запалення кишківника [4].

Доведено, що Th17-лімфоцити також можуть брати участь у патогенезі алергічних Th2-опосередкованих захворювань, сприяючи залученню та активації нейтрофілів [5]. Алергічна астма вважається Th2-домінантним хронічним запальним захворюванням легень. Власне при астматичних захворюваннях легень спостерігається активація Th2-клітин, підвищення продукції ними цитокінів, а також збільшення рівнів загального сироваткового IgE, еозинофілів і тучних клітин [6]. Припускають, що здатність IL23 індукувати синтез IL17A і IL17F може вказувати на залучення цього цитокіну в патогенез алергічних захворювань, у т.ч. вірусіндукованих.

Метою даної роботи було дослідити роль цитокінів IL17 та IL23 у формуванні алергічного запального процесу в пацієнтів з хронічною персистенцією EBV в активній і латентній фазах.

Матеріали та методи дослідження. Дослідження проводилось відповідно до 7-го перегляду принципів Гельсінкської декларації прав людини (2013) та відповідних законів України. Досліджувана популяція складалась з 38 хворих з алергопатологією і хронічною персистенцією вірусу Епштейна-Барр (EBV), з яких 16 (42 %) чоловіків і 22 (58 %) жінок, середній вік ($32,7 \pm 3,2$) років. Проводили комплексне клініко-лабораторне обстеження, цитологічні та специфічні алергологічні, імунологічні, молекулярно-генетичні, інструментальні дослідження. Клінічний діагноз алергічний риніт (АР) та/або бронхіальна астма (БА) визначені за критеріями Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA, 2016), Global initiative for asthma (GINA, 2016–2017), atopічний дерматит (АД) — за критеріями уніфікованого клінічного протоколу «Атопічний дерматит» (2016).

Визначення загального IgE, специфічних IgG до антигенів EBV (EBNA-IgG, VCA-IgG) виконували методом імуоферментного аналізу з використанням тест-систем «Euroimmun» (Німеччина), згідно з інструкцією фірми виробника. Визначення ДНК EBV у крові, слині та слизовій задньої стінки глотки виконували методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) на діагностикумах «AmpliSens» (РФ) з використанням «Rotor-Gene 6000» (Corbett Research, Австралія). Активну фазу хронічної EBV-інфекції визначали за наявністю ДНК EBV (одночасно чи ізольовано) — у крові, слині та слизовій задньої стінки глотки (кількість копій ДНК-EBV — 10^3 – 10^7 /мл) і підвищених у шість і більше разів титрів специфічних антитіл — EBV-VCA-IgG та EBNA-IgG. Латентну фазу хронічної EBV-інфекції визначали за відсутністю ДНК вірусу на тлі підвищених титрів специфічних EBNA-IgG та EBV-VCA-IgG у 2–5 разів. У відокремлені групи увійшли пацієнти лише з моно-EBV-інфекцією.

На підставі отриманих даних хворі були поділені на дві групи: 1-а група — 20 осіб з алергічними хворобами і хронічною персистенцією EBV в активній фазі (EBV«+»); 2-а група — 18 осіб з алергічними

хворобами і хронічною персистенцією EBV у латентній фазі (EBV«-»). Контрольну групу склали 20 здорових осіб відповідної статі та віку.

Шкірні прик-тести (ШПТ) виконували екстрактами респіраторних алергенів (Immunotek, Іспанія), постановка і оцінка результатів яких проводилась відповідно до європейських вимог [7].

Визначення цитокінів IL23, IL-17 проводили у двох зразках сироватки крові методом ПЛР з використанням магнітних мікросфер, кон'югованих з моноклональними антитілами, використовуючи платформу BioPlex 200 з HRF (Bio-Rad, США), що включала Luminex xMAP®. Результати досліджень аналізували з використанням статистичного пакету IBM SPSS Statistics v.21. Для первинного аналізу та побудови графіків використовували пакет Microsoft Excel. Вірогідність різниці між вибірками оцінювали за t-критерієм Стюдента, розбіжності вважали вірогідними при $p < 0,05$. Усі кількісні показники наведено у вигляді $M \pm SD$, де M — середнє арифметичне, SD — середньоквадратичне відхилення.

Результати дослідження

На підставі проведених досліджень пацієнтам були виставлені наступні діагнози: 1) персистуючий (цілорічний) чи інтермітуючий (сезонний) АР — у 23 (60,5 %) пацієнтів; 2) БА персистуюча, легкого ступеня, контрольована — у трьох (7,9 %); 3) коморбідна алергопатологія АР + БА — у трьох (7,9 %), 4) АД дорослого типу, локалізована еритематозно-сквамозна форма, легкого ступеня тяжкості (SCORAD від 14,0 % до 18,0 %) — у 9 осіб (23,7 %). Еозинофілія легкого ступеня виявлена в крові у 5 (13,2 %) пацієнтів; у назоцитогамі — у 10 (26,3 %); підвищений вміст загального сироваткового IgE — у 22 (57,9 %) осіб. У всіх хворих за результатами ШПТ виявлено сенсibilізацію до різних груп респіраторних алергенів. Полісенсibilізація виявлена у 26 (68,4 %) пацієнтів.

Проведений анамнестичний і клініко-лабораторний аналіз вказаних даних показав, що у групі хворих з активною фазою хронічної персистенції EBV частіше спостерігалися симптоми АД в анамнезі (у 6 осіб проти 3 осіб, $p = 0,042$), поліноз з полісенсibilізацією (у 17 осіб проти 5 осіб, $p = 0,029$), вищі рівні загального IgE (у 15 осіб проти 7 осіб, $p = 0,044$) та числа пацієнтів з еозинофілією у крові (у 4 осіб проти однієї особи, $p = 0,038$) та назоцитогамі (у 7 осіб проти трьох осіб, $p = 0,046$) порівняно з хворими 2-ї групи. Натомість, у хворих з латентною фазою хронічної персистенції EBV частіше спостерігалася коморбідна алергопатологія (у трьох проти жодного, $p = 0,049$).

У групах дослідження і контрольній групі був проведений порівняльний аналіз рівнів IL23 та IL17 (рис. 1).

Аналіз результатів показав, що у хворих з хронічною EBV-інфекцією в активній фазі виявлено достовірне підвищення рівня IL23 ($7,60 \pm 2,16$ пг/мл) ($p = 0,036$) порівняно з хворими з хронічною EBV-

Рисунок 1. Порівняльний аналіз вмісту в крові IL23 та IL17 у пацієнтів з алергічними хворобами і хронічною EBV-інфекцією у різних фазах персистенції ($M \pm SD$).

інфекцією в латентній фазі ($4,53 \pm 1,14$ пг/мл) і контрольною групою ($5,65 \pm 2,49$ пг/мл) ($p = 0,021$). Щодо IL17, то результати були протилежними. Виявлено, що у пацієнтів з хронічною EBV-інфекцією в активній фазі рівень цього цитокіну був достовірно нижчим ($2,86 \pm 2,46$ пг/мл) ($p = 0,019$) порівняно з хворими з латентною фазою EBV-інфекції ($5,97 \pm 1,81$ пг/мл) і контрольною групою ($8,42 \pm 8,62$ пг/мл) ($p = 0,008$).

Обговорення результатів дослідження. За даними наукової літератури, EBV, як один із імунотропних вірусів, може ініціювати різноманітні порушення зі сторони клітинної і гуморальної ланок імунної системи. Виявлено, що дисбаланс у функціонуванні системи противірусних і регуляторних цитокінів при EBV-інфекції може потенціювати механізми розвитку будь-якої патології.

За результатами проведених нами досліджень виявлено, що при активній фазі EBV-інфекції (1-а група пацієнтів) спостерігалось достовірне підвищення рівня IL-23 і достовірно нижчі показники IL-17 порівняно з 2-ю і контрольною групами. В анамнезі цих пацієнтів частіше був АД (переважно у віці до 2-4 років) з подальшим формуванням полінозу з полісенсibiliзацією, вищі рівні загального IgE ($p < 0,05$) порівняно з хворими 2-ї групи.

Отримані результати можна пояснити двояко. З однієї сторони — залежністю від первинного зараження EBV. У дослідженнях Saghaifan-Hedengren S та інших (2010) було показано, що діти, які були заражені EBV до 2-річного віку, мали значно нижчий ризик розвитку алергічної сенсibiliзації і гіпер-IgE синдрому, ніж діти, які інфікувались після 2-5 років [8]. З іншої сторони, виявлена нами активна фаза EBV-інфекції демонструє очікуване збільшення IL23 порівняно з контрольною групою. Водночас, на цьому тлі достовірне зниження IL17 свідчить про пригнічення противірусного нагляду зі сторони імунної системи, в т.ч. пов'язане з інгібіцією прозапальних цитокінів.

Як було сказано, більшість членів родини IL17 виявляють прозапальні ефекти. Можна припустити,

що через пригнічення прозапальної активності IL17 EBV впливає на зрив імунологічної толерантності між Th1-Th2-лімфоцитами в сторону Th2 імунної відповіді, підвищеної активності антизапальних цитокінів і відповідних клініко-серологічних симптомів алергопатології. Підтвердженням цього є виявлена нами еозинофілія легкого ступеня у крові та підвищені рівні еозинофілів у назоцитограмі у пацієнтів 1-ї групи, що стимулюються антизапальним цитокіном IL5.

Стосовно хворих з латентною фазою EBV-інфекції (2-а група), то нами виявлено достовірно нижчі рівні IL23 порівняно з пацієнтами 1-ї групи і нижчі, однак зі збереженням балансу щодо підсилення синтезу IL17, порівняно з контрольною групою.

Отримані результати можна розглядати як адаптивну здатність EBV до уникнення імунного нагляду і підтримки хронічної персистенції в організмі господаря, оскільки відомо, що EBV запускає кілька механізмів латенції через експресію різних вірусних і клітинних генів. Вони, у свою чергу, впливають на внутрішньоклітинні сигнальні механізми зі зміною цитокінового профілю у сторону пригнічення противірусної дії і хронізації запального, в т.ч. алергічного процесу в організмі. Це підтверджується клінічною симптоматикою пацієнтів 2-ї групи, яка характеризувалась наявністю часто рецидивуючого бронхообструктивного синдрому. Зауважимо також, що саме у другій групі пацієнтів частіше виявлена коморбідна алергопатологія (БА + АР).

Відомо, що в ініціації алергопатології провідну роль відіграє дисбаланс між Th1- і Th2-лімфоцитами в напрямку збільшення Th2-клітинної популяції і синтезу ними антизапальних цитокінів IL-4, IL-5, IL-9, IL-13. Кожен з цих цитокінів відіграє різну роль у формуванні алергічного запального процесу. Вони ініціюють плейотропні ефекти на різні клітинні популяції, що й визначає фундаментальні фізіологічні (захист від інфекцій) та патофізіологічні (хронічне імунне запалення) функції IL17. IL17 стимулює В-лімфоцити до продукції IgE, виступає у ролі раннього ініціатора запалення через вплив на продукцію цитокінів TNF α , IL8, IFN- γ , хемокінів тощо [9]. Синергічна дія IL17 з іншими медіаторами (TNF α , IL1 β , IL22, IFN- γ , GM-CSF) вважається провідною у формуванні хронічного запального процесу. Серед членів сімейства IL-17 найбільш споріднена амінокислотна послідовність (50 %) виявлена між IL17A та IL17F. Натомість, IL17E має слабу гомологію з IL17A, вважається антизапальним і бере участь в генерації Th2 -клітинної відповіді.

Тяжкі алергічні захворювання часто асоціюються з хронічним запаленням, що характеризується інфільтрацією і накопиченням CD4⁺ Т-клітин, нейтрофілів, еозинофілів і тучних клітин. Науковці ставили питання, як Th17-клітини і Th2-клітини співпрацюють в патогенезі алергічних захворювань, таких як астма? Оскільки тяжка астма фенотипово диференціюється на еозинофільну або неозино-

фільну астму, що є свідченням гетерогенності в патології астми як результату взаємодії між цими двома підгрупами Т-лімфоцитів.

Більш того, недавні дослідження підтверджують гіпотезу про те, що може існувати взаємний зв'язок між Treg і диференціюванням Th17 шляху, додатково ускладнюючи імунну регуляцію під час алергічного запалення [10]. Припускають, що Th17-клітини можуть підвищувати регуляцію Th2-опосередкованого еозинофільного запалення дихальних шляхів [11]. У пацієнтів з БА IL17 підвищувався, доказом чого було збільшення рівня сироваткового мРНК IL17 і формування нейтрофільного запалення [12]. В інших дослідженнях було показано, що IL17A стимулює бронхіальні фіброblastи, епітеліальні клітини і клітини гладких м'язів та індукуює експресію різноманітних цитокінів і хемокинів, які важливі для гранулопоезу і залучення нейтрофілів у запальний процес [16].

За даними досліджень Herberth G, Daegelman S та інших (2010) [13], лише IL17E асоціювався з високим рівнем специфічних IgE до респіраторних і харчових алергенів. На відміну від цього дослідниками виявлена негативна асоціація IL17A із сенсibilізацією до респіраторних алергенів. Виявлено також, що високий рівень IL17 був при хронічній формі АД. Є дані, що IL17 ініціював поглиблення дефектів епідермального бар'єру через інгібіцію експресії білку філагріну (FLG) у шкірі пацієнтів з АД [13, 14].

Стосовно IL23, то як показано в наукових дослідженнях, передача сигналу цим цитокіном регулює алергічну астму за допомогою модуляції диференціювання Th2- і Th17-лімфоцитів. Крім того, McGeachy et al. продемонстрували, що IL-23 необхідний для повного набуття ефекторної функції Th17-клітинами [15].

Є дані, що посилена експресія IL-23 в легенях сприяє не лише антиген-індукованій продукції IL17A та гіперсинтезу цитокінів Th2-лімфоцитами, але й залученню нейтрофілів та еозинофілів у дихальні шляхи [15]. В інших роботах доведено, що IL17F, IL23 можуть активувати еозинофіли для синтезу таких прозапальних цитокінів, як IL1 і IL6 [5].

Висновки. Результати наших досліджень продемонстрували наявність достовірних особливостей анамnestичних і клініко-лабораторних даних у хворих з алергопатологією залежно від фази персистенції імунотропного вірусу. Зокрема, при активній фазі хронічної персистенції EBV частіше спостерігаються симптоми АД ($p = 0,042$), поліноз з полісенсibilізацією ($p = 0,029$), вищі рівні загального IgE ($p = 0,044$), еозинофілії у крові ($p = 0,038$) та назоцитогамі ($p = 0,046$). Натомість, у хворих з латентною фазою хронічної персистенції EBV частіше спостерігається коморбідна алергопатологія ($p = 0,049$). На нашу думку, результати можуть бути пов'язані з еволюційним «умінням» EBV модулювати внутрішньоклітинні сигнальні механізми до зміни цитокінового профілю, в т.ч. на шляху IL23/IL17, які були ідентифіковані як ключові модулятори адаптивних імунних відповідей. А саме, визначається достовірне підвищення рівня IL23 порівняно з хворими з хронічною EBV-інфекцією в латентній фазі ($p = 0,036$) і контрольною групою ($p = 0,021$). Щодо IL17, то результати є протилежними: в активній фазі рівень цього цитокіну є достовірно нижчим порівняно з хворими з латентною фазою EBV-інфекції ($p = 0,019$) і контрольною групою ($p = 0,008$). Розуміння патогенезу даних вірусіндукованих порушень у подальшому дозволить розробити нові підходи до терапії алергічних захворювань.

ЛІТЕРАТУРА

1. Larsen JM, Bonefeld CM, Poulsen SS, et al. IL-23 and TH17-mediated inflammation in human allergic contact dermatitis. *J allergy clin immunol.* 2010;23(2):486–92. doi: 10.1016/j.jaci.2008.09.036.
2. Lee HS, Park D, Lee JW, et al. IL-23 secreted by bronchial epithelial cells contributes to allergic sensitization in asthma model: role of IL-23 secreted by bronchial epithelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2017;312:L13–L21. doi: 10.1152/ajplung.00114.2016.
3. Gu ZhW, Wang YX, Cao ZW. Neutralization of interleukin-17 suppresses allergic rhinitis symptoms by downregulating Th2 and Th17 responses and upregulating the Treg response. *Oncotarget.* 2017;8(4):22361–22369. doi: 10.18632/oncotarget.15652.
4. Peng J, Yang XO, Chang SH, Yang J, Dong C. IL-23 signaling enhances Th2 polarization and regulates allergic airway inflammation. *Cell Res.* 2010;20(1):62–71. doi:10.1038/cr.2009.128.
5. Cheung PFY, Wong CK, Lam CWK. Molecular Mechanisms of Cytokine and Chemokine Release from Eosinophils Activated by IL-17A, IL-17F, and IL-23: Implication for Th17 Lymphocytes-Mediated Allergic Inflammation. *J Immunol.* 2008;180:5625–5635. DOI: 10.4049/jimmunol.180.8.5625.
6. Oboki K, Ohno T, Saito H, et al. Th17 and Allergy. *Allergology International.* 2008;57:121–134. DOI: <https://doi.org/10.2332/allergolint.R-07-160>.
7. Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C, Papadopoulos N, Bousquet P, Burney P, et al. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy.* 2012;67(1):18–24. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02728.x.
8. Saghaian-Hedengren S, Sverremark-Ekström E, Linde A, Lilja G, Nilsson C. Early-life EBV infection protects against persistent IgE sensitization. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(2):433–8. doi: 10.1016/j.jaci.2009.09.033.

REFERENCES

1. Larsen JM, Bonefeld CM, Poulsen SS, et al. IL-23 and TH17-mediated inflammation in human allergic contact dermatitis. *J allergy clin immunol.* 2010;23(2):486–92. doi: 10.1016/j.jaci.2008.09.036.
2. Lee HS, Park D, Lee JW, et al. IL-23 secreted by bronchial epithelial cells contributes to allergic sensitization in asthma model: role of IL-23 secreted by bronchial epithelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2017;312:L13–L21. doi: 10.1152/ajplung.00114.2016.
3. Gu ZhW, Wang YX, Cao ZW. Neutralization of interleukin-17 suppresses allergic rhinitis symptoms by downregulating Th2 and Th17 responses and upregulating the Treg response. *Oncotarget.* 2017;8(4):22361–22369. doi: 10.18632/oncotarget.15652.
4. Peng J, Yang XO, Chang SH, Yang J, Dong C. IL-23 signaling enhances Th2 polarization and regulates allergic airway inflammation. *Cell Res.* 2010;20(1):62–71. doi:10.1038/cr.2009.128.
5. Cheung PFY, Wong CK, Lam CWK. Molecular Mechanisms of Cytokine and Chemokine Release from Eosinophils Activated by IL-17A, IL-17F, and IL-23: Implication for Th17 Lymphocytes-Mediated Allergic Inflammation. *J Immunol.* 2008;180:5625–5635. DOI: 10.4049/jimmunol.180.8.5625.
6. Oboki K, Ohno T, Saito H, et al. Th17 and Allergy. *Allergology International.* 2008;57:121–134. DOI: <https://doi.org/10.2332/allergolint.R-07-160>.
7. Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C, Papadopoulos N, Bousquet P, Burney P, et al. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy.* 2012;67(1):18–24. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02728.x.
8. Saghaian-Hedengren S, Sverremark-Ekström E, Linde A, Lilja G, Nilsson C. Early-life EBV infection protects against persistent IgE sensitization. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(2):433–8. doi: 10.1016/j.jaci.2009.09.033.

9. Benedetti G, Miossec P. Interleukin 17 contributes to the chronicity of inflammatory diseases such as rheumatoid arthritis. *Eur J Immunol.* 2014;44:339–347. doi: 10.1002/eji.201344184.
10. Wang YH, Liu YJ. The IL-17 cytokine family and their role in allergic inflammation. *Curr Opin Immunol.* 2008;20(6):697–702. doi:10.1016/j.coi.2008.09.004.
11. Tan HL, Rosenthal M. IL-17 in lung disease: friend or foe? *Thorax.* 2013;68:788–790. doi: 10.1136/thoraxjnl-2013-203307.
12. Nieminen K, Valovirta E, Savolainen J. Clinical outcome and IL-17, IL-23, IL-27 and FOXP3 expression in peripheral blood mononuclear cells of pollen-allergic children during sublingual immunotherapy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010;21:e174–e184. doi: 10.1111/j.1399-3038.2009.00920.x.
13. Herberth G, Daegelmann C, Röder S, et al. IL-17E but not IL-17A is associated with allergic sensitization: results from the LISA study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010;21:1086–1090. doi: 10.1111/j.1399-3038.2010.01033.x.
14. Klonowska J, Glen J, Nowicki RJ, Trzeciak M. New cytokines in the pathogenesis of atopic dermatitis — new therapeutic targets. *Int J Molecular Sciences.* 2018;19(11):3086. doi: 10.3390/ijms19103086.
15. Nakajima H, Hirose K. Role of IL-23 and Th17 Cells in Airway Inflammation in Asthma. *Immune Netw.* 2010;10(1):1–4. doi:10.4110/in.2010.10.1.1.
16. Zubchenko SO, Maruniak SR. Influence of herpes virus infections on the formation of allergopathy. *East European Scientific Journal.* 2016;1(10):15–20.
9. Benedetti G, Miossec P. Interleukin 17 contributes to the chronicity of inflammatory diseases such as rheumatoid arthritis. *Eur J Immunol.* 2014;44:339–347. doi: 10.1002/eji.201344184.
10. Wang YH, Liu YJ. The IL-17 cytokine family and their role in allergic inflammation. *Curr Opin Immunol.* 2008;20(6):697–702. doi:10.1016/j.coi.2008.09.004.
11. Tan HL, Rosenthal M. IL-17 in lung disease: friend or foe? *Thorax.* 2013;68:788–790. doi: 10.1136/thoraxjnl-2013-203307.
12. Nieminen K, Valovirta E, Savolainen J. Clinical outcome and IL-17, IL-23, IL-27 and FOXP3 expression in peripheral blood mononuclear cells of pollen-allergic children during sublingual immunotherapy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010;21:e174–e184. doi: 10.1111/j.1399-3038.2009.00920.x.
13. Herberth G, Daegelmann C, Röder S, et al. IL-17E but not IL-17A is associated with allergic sensitization: results from the LISA study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010;21:1086–1090. doi: 10.1111/j.1399-3038.2010.01033.x.
14. Klonowska J, Glen J, Nowicki RJ, Trzeciak M. New cytokines in the pathogenesis of atopic dermatitis — new therapeutic targets. *Int J Molecular Sciences.* 2018;19(11):3086. doi: 10.3390/ijms19103086.
15. Nakajima H, Hirose K. Role of IL-23 and Th17 Cells in Airway Inflammation in Asthma. *Immune Netw.* 2010;10(1):1–4. doi:10.4110/in.2010.10.1.1.
16. Zubchenko SO, Maruniak SR. Influence of herpes virus infections on the formation of allergopathy. *East European Scientific Journal.* 2016;1(10):15–20.

Надійшла до редакції 04.10.2019 р.

Прийнято до друку: 28.10.2019 р.

С. О. Зубченко

ORCID iD

<http://orcid.org/0000-0003-4471-4884>

І. Й. Кріль

ORCID iD

<http://orcid.org/0000-0002-6728-5827>

В. В. Чопяк

ORCID iD

<http://orcid.org/0000-0003-3127-2028>