НОВИЙ ПОГЛЯД НА МЕХАНІЗМИ ПАТОГЕНЕЗУ ХАРЧОВОЇ АЛЕРГІЇ В ДІТЕЙ

Частина 1: імунні сигнатури, пов’язані з розвитком і тяжкістю алергічних реакцій

Переклала й адаптувала Ганна Гаврюшенко

IgE-опосередкована харчова алергія є одним з найпоширеніших алергічних захворювань у дітей і може призводити до небезпечних для життя ускладнень.
Пероральна імунотерапія демонструє перспективність як у дослідах, так і на практиці, однак її застосування потребує спеціалізованих умов і кваліфікованого медичного супроводу. Тож наразі сувора елімінаційна дієта залишається основним підходом до лікування більшості дітей з харчовою алергією. Інтенсивний розвиток сучасних методів імунологічних і генетичних досліджень дає змогу глибше вивчати імунні процеси, що лежать в основі алергії, а також зміни імунних реакцій, що відбуваються в процесі пероральної імунотерапії.
У цьому матеріалі викладено першу частину ґрунтовного огляду літератури, метою якого була систематизація свіжих наукових даних про нові механізми патогенезу харчової алергії в дітей з акцентом на особливості імунітету, пов’язані з розвитком і тяжкістю алергічних реакцій.

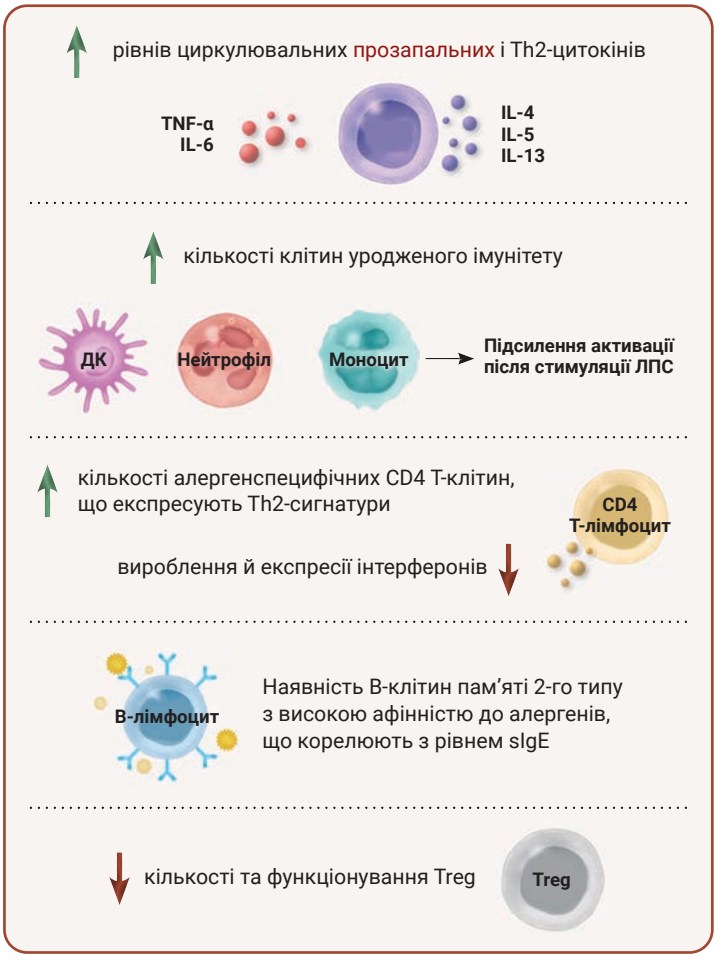

Рис. 1. Особливості вродженого імунітету та Th2-імунних реакцій у дітей з харчовою алергією

ОСОБЛИВОСТІ ВРОДЖЕНОГО ІМУНІТЕТУ ТА Th2-ІМУННИХ РЕАКЦІЙ У ДІТЕЙ З IgE-ОПОСЕРЕДКОВАНОЮ ХАРЧОВОЮ АЛЕРГІЄЮ

Ціла низка нещодавніх досліджень була спрямована на вивчення імунологічних особливостей дітей з IgE-опосередкованою харчовою алергією, зокрема при алергії на яйця, коров'яче молоко й арахіс (табл. 1). Досліджувалися кількісні характеристики імунних клітин, рівні розчинних медіаторів запалення, а також функціональні властивості клітин *in vitro*. Особлива увага приділялася вивченню ролі вродженого імунітету й імунним реакціям, опосередкованим Т-хелперами 2-го типу (Th2), які відіграють ключову роль у формуванні та підтриманні алергічного запалення.

У дослідженні Song і співавт. було виявлено, що діти віком 10-15 років з алергією на яйця (n=20) мали вищі рівні циркулювальних Th2-цитокінів (IL-4, IL-5 та IL-13) і нижчі рівні розчинного імунорегуляторного білка CD83 (sCD83) порівняно з дітьми без алергії. Встановлено негативну кореляцію між умістом sCD83 у плазмі та рівнями Th2-цитокінів і специфічних IgE (sIgE). У дослідженнях *in vitro* введення sCD83 зменшувало кількість IL-4$^+$CD4$^+$ Т-клітин і знижувало секрецію IL-4, IL-5 та IL-13. На мишачій моделі алергії на яйця було продемонстровано, що sCD83 пригнічує розвиток експериментальної харчової алергії [2].

Дослідження Neeland і співавт. виявило змінений запальний імунний профіль у 1-річних дітей з алергією на яйця (алергічна група: n=16; контрольна група: n=11). Зокрема, в дітей з алергією спостерігалися нижчий уміст циркулювальних Т-регуляторних клітин (Treg) CD4$^+$CD25$^+$ і вищий уміст моноцитів. При стимуляції очищених CD14$^+$ моноцитів ліпополісахаридом (ЛПС) *in vitro* в алергічній групі відзначалося посилення запального фенотипу (а саме підвищення вироблення TNF-α, IL-6, IL-1β, IL-8 і MIP1α) порівняно з моноцитами дітей без алергії [3].

За даними дослідження Lai та співавт., немовлята з алергією (n=21) мали пригнічений розвиток овальбуміноспецифічних Treg і знижену частоту овальбуміноспецифічних В-регуляторних клітин (Breg) порівняно з дітьми без алергії (n=92). Також було виявлено значущу кореляцію між умістом овальбуміноспецифічних CD137$^+$IL-10$^+$ Treg і специфічних до яєць IgG_4 у немовлят, у дієту яких були введені яйця у віці 5-10 місяців і які не мали алергії у 12 місяців. Отже, раннє введення яєчного білка може сприяти формуванню толерантності [4].

Два інші дослідження вивчали імунну відповідь у дітей з алергією на коров'яче молоко. У першому, проведеному Lewis і співавт., вивчався вплив епітопів білків коров'ячого молока на мононуклеари периферичної крові (МПК) у дітей з алергією (n=89) порівняно з контрольною групою (n=66). У дітей з алергією було відзначено підвищену частоту реактивних до молока клональних FOXP3$^+$ Treg, які мали підсилену експресію інтерферон-стимульованих генів і дисрегульовану експресію хемокінів (дисфункціональний фенотип Treg) [5]. Окрім того, в дітей з алергією на коров'яче молоко було виявлено невелику популяцію специфічних до молока CD4$^+$ Т-клітин, які експресували гени, пов'язані з патологічними імунними реакціями, опосередкованими Th2 та фолікулярними Т-хелперами.

У дослідженні Kara та співавт. було показано, що діти віком від 1 до 33 місяців (n=37) з алергією на коров'яче молоко та/або яйця мали підвищені рівні циркулювальних IL-6 і TNF-α, а також вищу кількість нейтрофілів порівняно з контрольною групою (n=24). Виключення молока та яєць з раціону сприяло зниженню рівнів IL-6 і TNF-α в дітей з алергією [6].

У низці нещодавніх публікацій досліджуються особливості імунітету дітей з алергією на арахіс. Зокрема, Neeland і співавт. описали особливості імунних профілів МПК (у спокої та після стимуляції ФМА/іономіцином) у трьох груп 1-річних дітей: з алергією на арахіс (n=12), сенситивізованих, але толерантних до арахісу (n=12) і здорових (n=12) [7]. Сенситивізовані діти мали нижчий початковий рівень наївних CD4$^+$ Т-клітин і CD19^{high}HLA-DR^{high} В-клітин, але вищу кількість плазмоцитоїдних дендритних клітин (ДК), тоді як діти з алергією на арахіс мали високу початкову кількість CD19^{high}HLA-DR^{high} В-клітин і значне вироблення TNF-α після стимуляції. У групі сенситивізації спостерігався вищий рівень IL-2 у наївних CD4$^+$ Т-клітинах після стимуляції; в групах сенситивізації й алергії на арахіс було виявлено знижену експресію IFN-γ в ефекторних CD4$^+$HLA-DR$^+$ Т-клітинах пам'яті порівняно з контрольною групою. Стимуляція білком арахісу зумовлювала появу більшої кількості арахісореактивних CD4$^+$ Т-клітин з фенотипом пам'яті в дітей з алергією порівняно із сенсибілізованими та здоровими дітьми.

У подальшому дослідженні ці автори виявили, що підлітки з алергією на арахіс (n=20) і з множинною харчовою алергією (n=20) віком 10-14 років мали вищу частку звичайних CD11c$^+$ ДК й активованих Treg з фенотипом пам'яті, ніж підлітки без алергії (n=19). Стимульовані CD4$^+$ Т-клітини в підлітків з алергією виробляли нижчі рівні IL-6, TNF-α й IFN-γ порівняно з контролем. Окрім того, CD14$^+$ моноцити з харчовою алергією демонстрували тенденцію до вищого вироблення IL-1β, IL-1α, IL-6, IL-8 і TNF-α у відповідь на ендотоксин [8].

У дослідженні Zhou та співавт. МПК дітей віком 5-10 років з алергією на арахіс (n=22), стимульовані арахісовим білком, виробляли більше прозапальних цитокінів (MCP1, MIP1α, MIP1β, IL-1RA, IL-1β, IL-6, TNF-α, IL-10, IL-12p70 та IL-12p40) порівняно з контролем (n=26; вік – 4-13 років). Стимуляція алергеном також зменшувала частку моноцитів у дітей з алергією на арахіс, оскільки вони диференціювалися в $CD11c^+CD209^+$ ДК, здатні захоплювати арахісовий антиген. Процес диференціації був залежним від сигналінгу через рецептор IL-4 та наявності $CD4^+$ Т-клітин, що виробляють IL-4 й IL-13. Зворотний зв'язок між $CD11c^+CD209^+$ ДК і специфічними $CD4^+$ Т-клітинами свідчив про їхню взаємодію в індукції алергії [9].

В іншій публікації Zhou та співавт. описали епігенетичні відмінності між парами ідентичних близнюків, де один з них мав алергію на арахіс. У дітей з алергією відзначалися знижене метилювання ДНК у локусах генів IL4, IL2, IL17F, IL1B, IL6, BDNF, CCR7, CD3E та SERPINE1, а також підвищене метилювання в ділянках IL12B, CXCL12 і RUNX. Стимулювання МПК арахісовим білком спричиняло збільшення вироблення відповідних прозапальних білків (IL-4, IL-12β, IL-2, IL-1β, IL-6, CXCL12, BDNF, SERPINE1) у дітей з алергією [10]. Подальші епігенетичні та транскриптомні дослідження виявили унікальні, асоційовані з алергією патерни метилювання й експресії ДНК у генах, що регулюють розвиток В- і Т-клітин, Th1/Th2-диференціацію, сигналінг інтерферону та вироблення цитокінів [11-13].

Дослідження Wang і співавт. показало, що анти-CD3/CD28-стимульовані МПК осіб віком від 2 до 20 років (n=33) з алергією на арахіс характеризуються високою експресією стероїдогенного ферменту CYP11A1, підвищеним рівнем мРНК IL-13 та IL-4, а також вищою частотою $CD4^+IL\text{-}13^+$ Т-лімфоцитів порівняно з контрольною групою (n=11). Роль CYP11A1 в індукції Th2-відповіді була підтверджена за допомогою експериментального інгібування та CRISPR-нокауту CYP11A1 *in vitro*, що призводили до зниження кількості $CD4^+IL\text{-}13^+$ Т-клітин [14].

Нещодавно було показано, що В-клітини пам'яті також модулюють алергічне середовище, стимулюючи Th2-імунітет у дітей з харчовою алергією на арахіс [15]. Популяція В-клітин пам'яті, що характеризується експресією CD23 й IgG_1, містить високоафінні клони В-клітин, які здатні перемикатися на синтез IgE при активації та корелюють з рівнем циркулювального IgE в дітей з алергією на арахіс [16]. За даними scRNA-Seq і парного секвенування рецепторів В-лімфоцитів (BCR-Seq) цієї популяції клітин було виявлено високу експресію регуляторних генів IL-4 й IL-13, а також високу афінність BCR до основного алергенного білка арахісу Ara h 2.

Це свідчить про те, що вказана підгрупа В-клітин готова до активації та перемикання класу антитіл у разі контакту з арахісовим антигеном, що потенційно сприяє тривалій персистенції алергії на арахіс.

Останні дослідження також аналізували вплив довкілля на розвиток алергічних захворювань. Зокрема, в публікації Hrusch і співавт. продемонстровано, що діти з релігійної спільноти гуттеритів віком 6-14 років (n=30), які зростали в сучасному сільськогосподарському середовищі, мають більш реактивну та попередньо активовану імунну систему, а також підвищений ризик розвитку атопії й астми порівняно з дітьми зі спільноти амішів аналогічного віку (n=30), що проживають у традиційному аграрному середовищі [17]. Реактивніший імунний фенотип дітей гуттеритів характеризується моноцитами з підвищеною готовністю до розпізнавання антигенів (висока експресія HLA-DR), активованими популяціями Т-лімфоцитів ($CD4^+$, що експресують CD127, CD28 або ICOS) і нижчою частотою активованих $ICOS^+$ Treg. Натомість діти амішів мали нижчі рівні циркулювального IgE, більш «супресивні» моноцити з високою експресією інгібіторних рецепторів ILT3 й ILT5, вищу частку $CD4^+$ Т- і Treg-клітин, що експресують інгібіторну молекулу PD-1, а також більшу кількість CD28-негативних $CD8^+$ Т-клітин і підсилене вироблення IFN-γ Т-клітинами. Такий менш реактивний імунний фенотип, імовірно, сприяє нижчій захворюваності на алергію серед дітей амішів.

ІМУННІ МЕХАНІЗМИ, АСОЦІЙОВАНІ З ТЯЖКІСТЮ АЛЕРГІЧНОЇ РЕАКЦІЇ

У трьох свіжих публікаціях вивчався взаємозв'язок особливостей імунної системи та тяжкості перебігу харчової алергії на арахіс у дітей (табл. 2). Зокрема, в дослідженні Do та співавт. визначалася тяжкість алергічних реакцій у дітей під час пероральної провокаційної проби з арахісом. Оцінка проводилася за шкалою, що охоплювала респіраторні, шлунково-кишкові, шкірні, серцево-судинні та кон'юнктивальні симптоми. Транскриптомний аналіз зразків цільної крові, зібраних під час харчової провокаційної проби в дітей віком 7-17 років (основна когорта: n=21, реплікаційна когорта: n=19), виявив 318 генів, пов'язаних з тяжкістю реакції, які були спільними для обох когорт. Аналіз сигнальних шляхів показав, що ці гени переважно асоційовані з функціями нейтрофілів, зокрема фагоцитозом, активацією та дегрануляцією. Аналіз транскриптомних даних продемонстрував позитивну кореляцію між тяжкістю реакції та підвищеною часткою нейтрофілів, а також зниженням кількості

ТАБЛИЦЯ 1. Особливості вродженого імунітету та Th2-імунної відповіді в дітей з IgE-опосередкованою харчовою алергією

Фокус	Імунний механізм	Джерело	Алерген
Цитокіни / розчинні фактори	↑ циркулювальних Th2-цитокінів (IL-4, IL-5 та IL-13) у дітей з алергією на яйця порівняно з контрольною групою. ↓ sCD83 у дітей з алергією на яйця, що негативно корелює з рівнями sIgE та Th2-цитокінів. Уведення sCD83 *in vitro* знижує рівень Th2-цитокінів	[2]	Овальбумін
	↑ IL-6 у циркуляції та ↑ TNF-α в дітей з алергією на яйця та коров'яче молоко порівняно з дітьми без алергії. Терапевтична елімінаційна дієта значно знижує як IL-6, так і TNF-α в дітей з алергією на яйця та коров'яче молоко	[6]	Яйця та коров'яче молоко
	↑ IL-4, IL-12β, IL-2, IL-1β, IL-6, CXCL12, BDNF і SERPINE1 у МПК у дітей з алергією на арахіс при введенні алергену. Зниження рівнів метилювання генів, що кодують вищевказані фактори, в МПК у дітей з алергією на арахіс порівняно з контрольною групою	[10]	Арахіс
	Діти амішів мають нижчі рівні циркулювального IgE порівняно з дітьми гуттеритів	[17]	Н/д
	Вища частота TNFα-продукувальних МПК після стимуляції ФМА/іономіцином у дітей з алергією на арахіс порівняно зі здоровими немовлятами	[7]	Арахіс
	Стимульовані арахісом МПК дітей з алергією на арахіс демонструють ↑ вироблення MCP1, MIP1α, MIP1β, IL1RA, IL-1β, IL-6, TNFα, IL-10, IL12P70 та IL12P40 порівняно з дітьми без алергії	[9]	
Моноцити	Моноцити немовлят з алергією на овальбумін у разі стимуляції ліпополісахаридами (ЛПС) демонструють ↑ вироблення TNF-α, IL-6, IL1β, IL-8 і MIP1α порівняно з моноцитами немовлят без алергії	[3]	Овальбумін
	Моноцити підлітків з алергією на арахіс у разі стимуляції ендотоксином виробляють ↑ IL-1β, IL-1α, IL-6, IL-8 і TNF-α порівняно з контрольною групою без алергії	[8]	Арахіс
	Моноцити дітей з алергією на арахіс під впливом білка арахісу *in vitro* диференціюються в $CD11c^+CD209^+$ ДК, які сприяють створенню Th2-цитокінового середовища	[9]	
	Моноцити дітей гуттеритів мають високу експресію HLA-DR (підвищена готовність до захоплення антигена для подальшої презентації), тоді як моноцити дітей амішів експресують інгібіторні рецептори ILT3 й ILT5 (супресивний фенотип)	[17]	Н/д
ДК	↑ вихідних рівнів ДК у сенсибілізованих до арахісу немовлят порівняно з дітьми без алергії	[7]	Арахіс
	Підлітки з алергією на арахіс і множинною харчовою алергією мають вищі рівні циркулювальних $CD11c^+$ ДК, ніж підлітки без алергії	[8]	
	$CD11c^+CD209^+$ і $CD11c^+CD23^+$ ДК за допомогою IL-4-залежного сигналінгу сприяють створенню Th2-цитокінового середовища в дітей з алергією на арахіс. Інгібування CD209 *in vitro* призводить до зменшення кількості специфічних до арахісу CD4 Т-клітин, які виробляють IL-4 й IL-13	[9]	
	Пероральна імунотерапія знижує кількість $CD11c^+CD209^+$ ДК і арахісоспецифічних CD4 Т-клітин у дітей з алергією на арахіс	[9]	
Нейтрофіли	↑ циркулювальних нейтрофілів у дітей з алергією на коров'яче молоко порівняно зі здоровими дітьми	[6]	Коров'яче молоко
	У дітей з алергією на горіхи вміст нейтрофілів позитивно корелює з підсиленням експресії модулів генів, що беруть участь у виробленні інтерферону I типу та цитокінів, і зниженням експресії модуля генів, асоційованого з гуморальними імунними реакціями	[13]	Горіхи (деревні горіхи й арахіс)
Т-хелпери	↑ патогенних Th2 та фолікулярних Т-хелперів виявлено в осіб з алергією на коров'яче молоко	[5]	Коров'яче молоко
	↓ вихідних рівнів наївних CD4 Т-клітин у немовлят, сенситивізованих до арахісу	[7]	Арахіс
	↑ вироблення IL-2 наївними CD4 Т-клітинами в немовлят, сенситивізованих до арахісу, після стимуляції ФМА/іономіцином	[7]	
	У немовлят, сенситивізованих до арахісу, та в немовлят з алергією на арахіс спостерігається ↑ IFN-γ в $CD4\ HLA\text{-}DR^+$ Т-клітинах порівняно з контрольною групою	[7]	
	Немовлята з алергією на арахіс: ↑ кількості CD4 Т-клітин з фенотипом пам'яті, реактивних до арахісу, після стимуляції арахісом порівняно з групами сенситивізації до арахісу та контролю	[7]	
	CD3/CD28-стимульовані CD4 Т-клітини підлітків з алергією на арахіс виробляють ↓ IL-6, TNF-α, IFN-γ порівняно з підлітками без алергії	[8]	
	Наївні CD4 Т-клітини підлітків з харчовою алергією демонструють підсилене метилювання генів Th1/Th2 (RUNX3, RXRA, NFKB1A, IL4R) і промотора TNFRSF6B	[12]	
	Активовані (CD3/CD28) наївні CD4 Т-клітини: ↓ експресії генів інтерферону (в тому числі IFN-γ) та BST2 у підлітків з харчовою алергією. Зниження експресії гена IFN-γ було підтверджено нижчими рівнями білка IFN-γ в супернатантах клітинних культур тих самих учасників з харчовою алергією	[12]	
	CD3/CD28-стимульовані МПК у групі алергії на арахіс демонструють високу експресію мРНК CYP11A1, IL-13 та IL-4, а також підвищену частоту $CYP11A1^+CD4^+$ клітин порівняно з контролем. Аміноглутетимід (анти-CYP11A1) ↓ вироблення IL-13 у CD3/CD28-стимульованих у культурах МПК цих осіб, а також ↓ частоту $CD4^+IL\text{-}13^+$ Т-клітин *in vitro*	[14]	
	У дітей з алергією на горіхи кількість CD4 Т-клітин негативно корелює з підсиленням експресії модулів генів, що беруть участь у виробленні інтерферону I типу та цитокінів, і зниженням експресії модуля генів, асоційованого з гуморальними імунними реакціями	[13]	Горіхи (деревні горіхи й арахіс)
	Діти амішів мають ↑ частку PD1-експресувальних CD4 Т-клітин порівняно з дітьми гуттеритів	[17]	Н/д

Treg	↓ периферичних Treg у немовлят з алергією на яйця порівняно з дітьми без алергії	[3]	Яйця
	Овальбуміноспецифічні Treg: ↓ у дітей з алергією на яйця порівняно з дітьми без алергії	[4]	
	sCD83 *in vivo*: ↓ GATA3, ↑ частоти мукозальних Treg (мишача модель)	[2]	
	↑ дисфункціональних алергенспецифічних Tregs з високим рівнем інтерферонів і дисрегульованими хемокінами в дітей з алергією на коров'яче молоко	[5]	Коров'яче молоко
	↑ активованих Treg з фенотипом клітин пам'яті в підлітків з алергією на арахіс порівняно з підлітками без алергії	[8]	Арахіс
	У дітей з алергією на горіхи кількість Treg негативно корелює з підсиленням експресії модулів генів, що беруть участь у виробленні інтерферону I типу та цитокінів, і зниженням експресії модуля генів, асоційованого з гуморальними імунними реакціями	[13]	Горіхи (деревні горіхи й арахіс)
	Нижча частота активованих $ICOS^+$ Treg у дітей гуттеритів порівняно з дітьми амішів	[17]	Н/д
	Діти амішів мають ↓ пропорції PD1-експресувальних Treg-клітин порівняно з дітьми гуттеритів	[17]	
Цитотоксичні Т-клітини	У дітей амішів спостерігається ↑ Т-клітин фенотипу CD28-негативних/CD8, що корелює з високим виробленням Т-клітинного IFN-γ та низьким рівнем сироваткового IgE	[17]	Н/д
В-клітини	↓ вихідних рівнів $CD19^{hi}HLADR^{hi}$ В-клітин у сенситивізованих до арахісу немовлят. ↑ вихідних рівнів $CD19^{hi}HLADR^{hi}$ В-лімфоцитів у немовлят з алергією на арахіс	[7]	Арахіс
	Гени PM20D1 (асоційований з атопічною хворобою), S100A1, S100A13, S100A14 (асоційовані із запаленням) диференційовано експресуються в В-лімфоцитах дітей з алергією на арахіс порівняно з дітьми без алергії	[11]	Арахіс
	Збагачення експресії генів активації мієлоїдних клітин у В-клітинах дітей із множинною харчовою алергією	[11]	
	Збагачення експресії мотивів послідовностей, асоційованих з розвитком В- та Т-клітин і TGF-β-сигналінгом, у дітей зі множинною харчовою алергією порівняно з дітьми з моноалергією	[11]	
	$CD23^+IgG1^+$ В-клітини пам'яті в дітей з алергією на арахіс містять високоафінні Ara h 2-специфічні клони, сприяють переважанню Th2-імунітету та стимулюють вироблення IgE, що потенційно призводить до довготривалої персистенції алергії на арахіс	[15]	
Breg	↓ овальбуміноспецифічних Breg у немовлят з алергією на яйця порівняно з дітьми без алергії	[4]	Яйця

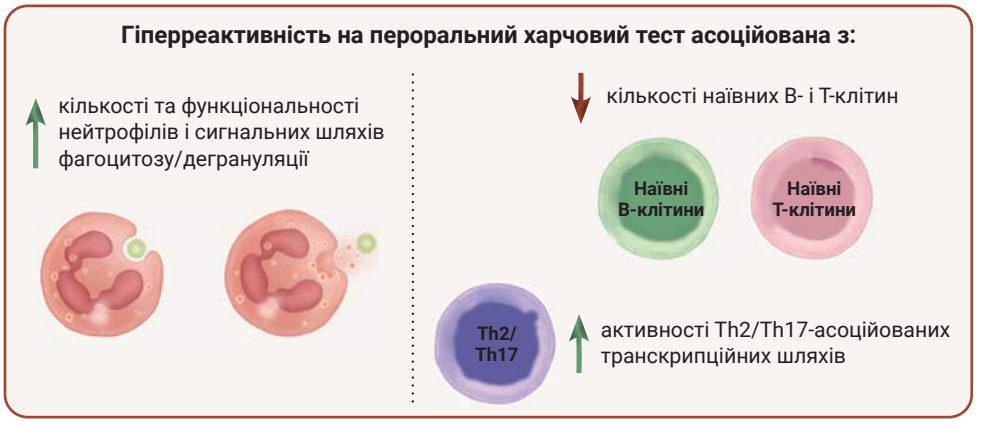

Рис. 2. Імунні механізми, асоційовані з тяжкістю алергічної реакції

наївних В-клітин і наївних $CD4^+$ Т-клітин. Окрім того, аналіз метилювання ДНК у $CD4^+$ Т-клітинах виявив 203 CpG-сайти (що охоплюють 197 унікальних генів), які пов'язані з тяжкістю алергічних реакцій [18].

У другому дослідженні Zhang і співавт. виявили сильну кореляцію між кількістю нейтрофілів у зразках цільної крові та тяжкістю реакцій на харчовий провокаційний тест з арахісом у дітей віком 4-14 років (n=105). Транскриптомний аналіз показав, що вищі рівні нейтрофілів були пов'язані зі збагаченням сигнальних модулів, пов'язаних з FCγR-опосередкованим фагоцитозом і TLR-сигналізацією. Було ідентифіковано п'ять ключових генів-драйверів цих модулів: AP5B1, KLHL21, VASP, TPD52L2 та IGF2R [19].

Третє дослідження, проведене Ruiter і співавт., охоплювало як дорослих, так і дітей (n=62; середній вік – 17 років) і також використовувало провокаційну пробу з поступовим підвищенням дози арахісу для оцінювання тяжкості реакцій. Стимуляція МПК арахісовим білком у реактивних учасників призводила до збільшення вироблення Th2-цитокінів (IL-4, IL-5, IL-9, IL-13), підвищення частоти арахіс-специфічних $CD154^+CD4^+$ Т-клітин, а також зростання числа клонів Т-клітин з носійством специфічних до арахісу CDR3. У $CD154^+CD4$ Т-клітинах реактивних

учасників відзначалася вища експресія генів, асоційованих з Th2-ланкою (IL-5, IL-9) і Th17-ланкою (IL-22, IL-26), порівняно з гіпореактивними учасниками. Водночас у гіпореактивних учасників виявляли нижчий рівень експресії генів, пов'язаних з функцією Т-регуляторів (TNFRSF9, CD137) та імунною регуляцією (NFKBID, IL1RN, BDR). За даними дослідження розподілу арахісоспецифічних CDR3 у популяціях $CD25^+CD127^+$ Т-ефекторних і $CD25^+CD127^-$ Т-регуляторних клітин, у реактивних учасників частка специфічних CDR3 була зміщена в бік Т-ефекторної, а не Т-регуляторної популяції, що може свідчити про імунний дисбаланс, пов'язаний з тяжкістю алергічної реакції [20].

ТАБЛИЦЯ 2. Імунні механізми, пов'язані з тяжкістю алергічної реакції

Фокус	Імунний механізм	Джерело	Алерген
Цитокіни / розчинні фактори	↑ вироблення IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 у стимульованих арахісом МПК у реактивних пацієнтів порівняно з гіпореактивними; позитивно корелює з рівнями арахісоспецифічних IgE	[20]	Арахіс
Нейтрофіли	↑ кількості нейтрофілів асоційоване з тяжкістю реакції	[18, 19]	
	↑ фагоцитозу, активації нейтрофілів і шляхів дегрануляції нейтрофілів позитивно корелює з тяжкістю реакції	[18]	
	Велика кількість нейтрофілів асоційована зі збагаченням модулів генів, асоційованих з FCγR-опосередкованим фагоцитозом і TLR-сигналізацією (підсилена експресія генів AP5B1, KLHL21, VASP, TPD52L2, IGF2R)	[19]	
Т-хелпери	Тяжкі реакції на арахіс асоційовані зі ↑ частоти наївних CD4 Т-клітин	[18]	
	Групи CpG-генів, асоційовані з імунною відповіддю [cg06769918 (PHACTR1)], хемотаксисом	[18]	
	[cg17545300 (CHST15)] і регуляцією макроавтофагії [cg12084124 (ZNF121)], є залученими до тяжкості реакції	[18]	
	↑ арахісоспецифічних $CD154^+$ CD4 Т-клітин і арахісоспецифічних CDR3 клонів у реактивних пацієнтів	[20]	
	Арахісоспецифічні $CD154^+$CD4 Т-клітини демонструють збагачену експресію генів, асоційованих з Th2-ланкою (IL-5, IL-9) і Th17-ланкою (IL-22, IL-26) у реактивних пацієнтів	[20]	
	Арахісоспецифічні CDR3 у реактивних пацієнтів були зміщені в бік Т-ефекторного, а не Т-регуляторного фенотипу	[20]	
Treg	Арахісоспецифічні Т-клітини гіпореактивних пацієнтів демонструють підвищену експресію генів, пов'язаних з Т-регуляторною функцією (TNFRSF9, CD137) й імунною регуляцією (NFKBID, IL1RN, BDR)	[20]	
В-клітини	Тяжкі реакції на арахіс пов'язані зі ↓ частоти наївних В-клітин	[18]	

Література

Gubbels L., Saffery R., Neeland M.R. New insights into the mechanisms of childhood food allergies. Pediatr. Allergy Immunol. 2025; 36: e70069. doi: 10.1111/pai.70069.