

УДК 616-056.43:577.25

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-1-76-83>

Аллерген-ассоциированные молекулярные паттерны: новое слово в современной аллергологии

Свиридова В.С., Исаев П.Ю., Климов В.В., Романова М.И., Кошкарлова Н.С.

*Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2*

РЕЗЮМЕ

В последнее десятилетие ни у кого не вызывает сомнения факт важности вовлечения в формирование адаптивного иммунного ответа компонентов врожденной иммунной системы. Основным триггером, вызывающим активацию врожденного иммунитета, являются молекулярные паттерны. В статье рассмотрены вопросы, касающиеся роли паттернов в механизмах иммунитета, а также освещены новые данные об аллерген-ассоциированных молекулярных паттернах.

Ключевые слова: аллерген-ассоциированные молекулярные паттерны, врожденный иммунитет, иммуноглобулин Е (IgE), В-клеточный рецептор (BCR).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при написании статьи.

Для цитирования: Свиридова В.С., Исаев П.Ю., Климов В.В., Романова М.И., Кошкарлова Н.С. Аллерген-ассоциированные молекулярные паттерны: новое слово в современной аллергологии. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019; 18 (1): 76–83. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-1-76-83>.

УДК 616-056.43:577.25

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-1-76-83>

Allergen-associated molecular patterns: a new trend in modern allergology

Sviridova V.S., Isaev P.Yu., Klimov V.V., Romanova M.I., Koshkarova N.S.

*Siberian State Medical University (SSMU)
2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation*

ABSTRACT

Over the last decade the role of innate immunity has been known to be crucial for the activation of adaptive immune system. The main triggers that upregulate reactions of innate immunity are small exogenous molecules with conserved motifs, molecular patterns. The article discusses a variety of possible

✉ Свиридова Валентина Сергеевна, e-mail: VSSviridova@mail.ru.

roles of molecular patterns in the immune mechanisms, including the participation of Allergen Associated Molecular Patterns (AAMPs) in allergic processes.

Key words: allergen-associated molecular patterns, innate immunity, immunoglobulin E (IgE), B-cell receptor (BCR).

Conflict of interest. The authors declare no possible or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that no funding has been received for the study.

For citation: Sviridova V.S., Isaev P.Yu., Klimov V.V., Romanova M.I., Koshkarova N.S. Allergen-associated molecular patterns: a new trend in modern allergology. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019; 18 (1): 76–83. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-1-76-83>.

ВВЕДЕНИЕ

Прошло относительно немного по историческим меркам времени с тех пор, как для иммунологов термин «паттерны» стал привычной и неотъемлемой частью понимания того, как происходит активация иммунной системы в ответ на проникновение антигена. Современная иммунология, по словам одного из известнейших исследователей, базируется на двух парадигмах: классической – клонально-селекционной теории, и новой – теории распознавания паттернов, которые были сформулированы теоретически и нашли свое подтверждение на практике [1].

Первопроходцем в понимании того, как запускается доиммунное воспаление в том виде, как мы представляем себе это сейчас, был Charles A. Jeneway Jr. Вплоть до 1989 г. иммунологи полагали, что адаптивный иммунитет способен распознать и уничтожить любой антиген. Для этого нужно только вызвать активацию лимфоцитов. Вызвать же активацию лимфоцитов случайным антигеном можно при соблюдении ряда условий, например при особом воздействии антигена клетки адаптивного иммунитета [1, 2], в частности при добавлении адъюванта. Jeneway показал, почему адаптивному иммунитету требуется дополнительный сигнал в виде адъювантов. Дополнительная дифференцировка Т- и В-лимфоцитов в ходе иммунного ответа должна опираться на отдельную систему клеток и рецепторов, поскольку антигенраспознающие рецепторы самих Т- и В-клеток формируются в результате генетической рекомбинации случайным образом. Именно это позволяет лимфоцитам в ходе адаптивных ответов отвечать на те антигены, с которыми они не сталкивались ранее. Однако это означает и то, что лимфоциты могут формировать аутореактив-

ные рецепторы. Таким образом, Jeneway сформулировал проблему, представляющуюся на тот момент революционной: как лимфоциты узнают, когда нужно пролиферировать и атаковать, а когда – нет, если единственным источником информации является антиген [2].

Идея о том, что лимфоцитам требуется «второй сигнал» для активации, была выдвинута еще в середине 1970-х, когда была показана различная роль антигенного и поликлонального (под влиянием липополисахаридов) сигнала в процессе активации В-клеток. В дальнейшем стало понятно, что в процессе клональной делеции в центральных органах иммунитета все аутореактивные клоны лимфоцитов не элиминируются и, следовательно, должны существовать механизмы поддержания толерантности на периферическом уровне. Все это не согласовалось с классической клонально-селекционной теорией [1]. Jeneway предположил, что адаптивный иммунитет опирается на рецепторы, которые генерируются не случайно, а отбираются эволюционно [2].

К тому моменту в ходе ряда исследований было показано, что одного лишь распознавания антигена недостаточно для того, чтобы вызвать активацию лимфоцитов. Стало ясно, что антигенпрезентирующие клетки выполняют какую-то дополнительную, акцессорную, функцию, необходимую для активации Т-клетки. Наличие этого дополнительного «второго сигнала» – чрезвычайно важный аспект активации лимфоцитов [2].

В 1989 г. Jeneway выступил со своей теорией, в которой показал, как важнейшие исследования К. Ландштейнера, демонстрировавшие, что химически модифицированный белок может вызвать формирование антител, привели к глобальному заблуждению о том, что любая «чужеродная ма-

кромолекула способна активировать иммунный ответ». Jepeway заявил, что иммунная система не только дифференцирует «свое» и «не свое», но также разделяет «неинфекционное свое» от «инфекционного чужого». Таким способом иммунная система реагирует именно на присутствие микроорганизмов. Он предположил, что врожденный иммунитет выполняет эту функцию разделения благодаря наличию инвариантных генетически запрограммированных рецепторов, способных распознать микробные молекулярные паттерны с консервативным мотивом [1, 2].

Таким образом, разные формы иммунного распознавания, присущие врожденному и адаптивному иммунитету, играют фундаментально различную роль в функционировании иммунной системы [1]. Предложенная теория распознавания паттернов дополнила клонально-селекционную теорию: лимфоциты активируются антигеном только тогда, когда получают от врожденного иммунитета сигнал, подтверждающий микробный характер антигена. Сейчас эти положения представляются фундаментальными. Тем более интересным представляется тот факт, что в течение почти 7 лет эта теория игнорировалась и практически не цитировалась в публикациях [1].

Первоначально речь шла только лишь о так называемых патоген-ассоциированных молекулярных паттернах (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs). В настоящее время выделяют и другие виды молекулярных паттернов: паттерны, ассоциированные с клеточным стрессом (damage-associated molecular patterns, DAMPs), паттерны, ассоциированные с опухолевой трансформацией (tumor-associated molecular patterns, TAMPs), и аллерген-ассоциированные молекулярные паттерны (allergen-associated molecular patterns, AAMPs).

СТРУКТУРА РЕЦЕПТОРОВ К IgE И BCR

В докладе World Allergy Organization, опубликованном в 2014 г., сообщается, что около 30% населения страдает аллергическими атопическими заболеваниями, такими как астма и пищевая аллергия [3]. Проблему представляют не только сами эти болезни, но и то, что развитие атопической патологии у пациента приводит к изменению реактивности его иммунной системы в плане ответа на инфекционные и другие виды антигенов [4, 5]. Это влечет за собой увеличение экономических расходов как для самого больного, так и для общества в целом. На фоне роста заболеваемости атопическими аллергиче-

скими заболеваниями, которые из достаточно редких эпизодов в прошлом приобрели в настоящее время характер пандемии [6], очевидно, что дальнейшее изучение патогенеза атопии с возможностью разработки новых терапевтических подходов имеет большие перспективы.

Ведущую роль в патогенезе атопии играет продукция аллерген-специфических антител, иммуноглобулинов (Ig) E, которые при взаимодействии с комплементарным рецептором I-го типа на клетке (FcεR I) и аллергеном являются необходимыми элементами для выделения клеткой-мишенью биологически активных веществ, обуславливающих развитие клинических проявлений атопического заболевания.

FcεR I – высокоаффинный рецептор IgE, представляет собой молекулу, которая может существовать на поверхности клетки как в виде тетрамера (включающего цепи α, β и две γ), так и тримера, в состав которого входят лишь α-цепь и гомодимер, состоящий из двух γ-цепей [7, 8]. Альфа-цепь представляет собой молекулу, имеющую во внеклеточной части два иммуноглобулинподобных домена, способных взаимодействовать с молекулой IgE, трансмембранную часть и короткий цитоплазматический хвост. Именно эта цепь рецептора взаимодействует с лигандом – Fc-фрагментом мономерной молекулы IgE. Напротив, β- и γ-цепи не принимают участия в связывании лиганда, но имеют в своем цитоплазматическом участке активационную последовательность ITAM. В то время как β-цепь способна амплифицировать экспрессию FcεR I на тучных клетках и базофилах и правильную конформацию рецептора, γ-цепи являются необходимым компонентом рецептора для проведения сигнала внутрь клетки. FcεR I в виде тетрамера экспрессируется на тучных клетках и базофилах. Связывание антигена с этим рецептором приводит к дегрануляции клетки с выделением медиаторов воспаления. FcεR I в виде тримера экспрессируется на мембране антигенпрезентирующих клеток, эозинофилов, базофилов и тучных клеток. Связывание этого рецептора с антигеном приводит к интернализации рецептора, процессингу и презентации антигена в комплексе с молекулами HLA класса II [7, 8].

Помимо «полноразмерной» β-цепи в клетках может экспрессироваться так называемый усеченный вариант этой молекулы βT. Такая цепь, будучи включенной в состав рецептора, конкурирует с нормальной β-цепью и снижает экспрессию FcεR I на поверхности клетки. На базофи-

лах рецепторы с нормальной и усеченной цепью экспрессируются в разной пропорции, благодаря этому регулируется экспрессия рецептора на клетке. Это влияет на развитие аллергических заболеваний, поскольку показано, что атопический статус пациента коррелирует с уровнем экспрессии FcεR I на тучных клетках, базофилах, моноцитах и дендритных клетках [8].

На сегодняшний день описана структура В-клеточного рецептора для распознавания антигена BCR как молекулярного комплекса, центральное место в котором занимает мономерная молекула иммуноглобулина, интегрированная в клеточную мембрану. Известно, что на поверхности зрелого В-лимфоцита содержатся BCR, в состав которых входят IgM и IgD. Молекула иммуноглобулина коэкспрессирована с рецепторами Igα и Igβ. На плазматической мембране покоящегося В-лимфоцита экспрессировано несколько десятков тысяч BCR. При этом, как известно, каждый рецептор имеет два идентичных активных центра для связывания с антигеном [9, 10]. В-клетки, принимающие участие в иммунном ответе в ходе атопической аллергической реакции в качестве мембранной молекулы иммуноглобулина, несут IgE.

Для переключения изотипа антител, синтезируемых В-клеткой и входящих в состав BCR, необходимы дополнительные костимулирующие сигналы: достаточные концентрации интерлейкина (IL) 4, 13 в микроокружении лимфоцита, а также взаимодействие CD40L на Th2 и CD40 на В-клетке. Существует мнение, что в процессе переключения изотипов с IgM на IgE существует промежуточная стадия переключения на IgG, необходимая для созревания аффинности антител в ходе IgE-зависимого ответа. В результате прямого переключения μ-цепи на ε-цепь формируются низкоаффинные антитела [11, 12]. Такие антитела будут вступать в конкурентные взаимоотношения с высокоаффинными IgE, ослабляя тем самым IgE-зависимую активацию тучных клеток и базофилов [11].

МОДЕЛИ АКТИВАЦИИ В-ЛИМФОЦИТА

Существует несколько моделей активации В-лимфоцита [12]. Первая модель предполагает, что связывание антигена приводит к изменениям прилежащего к мембране домена молекулы иммуноглобулина и подготавливает цитоплазматический домен к проведению сигнала. Вторая модель была предложена на основе наблюдений о том, что в отсутствие антигенного сигнала ряд веществ способен вызвать деполимеризацию ак-

тина, что приводит к генерации сигнала через В-клеточный рецептор.

Наконец, третья модель предполагает, что на покоящихся В-клетках BCR находится в состоянии олигомеризации, подавляющей собственную активность. Под влиянием антигена происходит диссоциация таких олигомеров, сопровождающаяся восстановлением способности BCR к проведению сигнала внутрь клетки [10].

Согласно классическим представлениям, для активации В-клетки необходима поперечная сшивка, по крайней мере, двух молекул BCR. Известно, что IgM-BCR могут быть активированы антигенами с низкой валентностью, в то время как IgD-BCR воспринимают сигнал только от поливалентных антигенов. Поскольку IgD-BCR отсутствуют на незрелых В-клетках и появляются на них в процессе созревания, на зрелых фолликулярных В-лимфоцитах, вероятно, это приводит к «переключению» чувствительности В2 лимфоцитов в пользу поливалентных антигенов. Таким способом вызвать активацию В-клетки могут антигены с повторяющимися одинаковыми эпитопами или антигены, способные формировать гомо-олигомеры. Повышение валентности антигена приводит к усилению ответа В-клеток на стимуляцию [12]. Однако слишком большое расстояние между эпитопами антигена приводит к неответственности В-клеток. Итак, для того, чтобы вызвать продуктивную активацию лимфоцита, необходимо соблюдение следующих условий: достаточная плотность эпитопов, оптимальное расстояние между ними и достаточная ригидность структуры антигена. В опытах на мышах было показано, что растворимые мономерные антигены не вызывали активации В-лимфоцитов [12]. То же самое относится и к активации клеток-мишеней при атопической аллергической реакции, сопровождающейся выбросом медиаторов воспаления. Было показано, что для продуктивной активации тучных клеток и базофилов необходима поперечная сшивка антигеном молекул IgE, фиксированных на комплементарных FcεR на клетках-мишенях. Только в этом случае наблюдается кластеризация рецепторов, сопровождающаяся активацией прилежащей клеточной мембраны и выбросом медиаторов воспаления [8].

Таким образом, антигены, способные к олигомеризации, формированию агрегатов или имеющие в своем составе повторяющиеся эпитопы, являются потенциально способными вызывать аллергические реакции [12]. Так возникла новая концепция о существовании аллерген-ассоциированных молекулярных паттернов.

КОНЦЕПЦИЯ ААМР₅

Эти молекулы характеризуются определенными качествами и могут быть обнаружены у различных аллергенов, вызывающих развитие atopических аллергических реакций, в том числе перекрестных (пыльцевые, пищевые, инсектные, бытовые и др.) [5]. С одной стороны, показано, что мономерные антигены или антигены с малой плотностью эпитопов никогда не индуцируют толерантность в отличие от антигенов с высокой плотностью антигенных детерминант [13]. С другой стороны, отмечено, что антигены с низкой плотностью детерминант также не могут вызывать и активацию В-лимфоцитов. Таким образом, антигену для активации В-клетки нужно иметь некоторое число (12–20) эпитопов, расположенных на определенном расстоянии и связанных с достаточной степенью ригидности. Взаимодействие же двух эпитопов в молекуле антигена с одной молекулой IgE в составе В-клеточного рецептора или в связи с комплементарным рецептором на клетке приводит не к активации, а, напротив, к развитию ареактивности лимфоцита и формированию толерантности [13].

В экспериментах продемонстрировано, что связывание моновалентных антигенов или бивалентного антигена с коротким расстоянием между эпитопами, взаимодействующими с одним В-клеточным рецептором, приводит к увеличению срока жизни клетки и продукции цитокинов, но не к антителообразованию. Кроме того, сигнал от эпитопа должен поддерживаться сигналами от молекул CD21 и TLR4. Иными словами, В-клетки являются паттерн-распознающими клетками, которые активируются не только при взаимодействии с антигенной детерминантой, но и в результате определенной пространственной структуры антигенов с повторяющимися эпитопами [13]. Экспрессия повторяющихся эпитопов в молекуле антигена необходима для формирования В-клеток памяти, их реактивации и экспансии [13].

Схожие результаты были получены и в исследованиях, освещающих взаимодействие аллергенов с дендритными клетками. Авторами [5] отмечено, что под влиянием стимуляции аллергеном дендритные клетки начинают продуцировать фактор некроза опухоли альфа (TNF α), являющегося одним из маркеров ранней активации. Хорошо известно, что дендритные клетки не только выполняют функцию антигенной презентации, но и регулируют врожденный иммунный ответ и воспаление. Кроме того, ранее было по-

казано, что мажорный аллерген арахиса Ara h 1 способен к сдвигу иммунорегуляции в сторону E-хелперов 2-го типа благодаря взаимодействию с лектиновым рецептором DC-SIGN на дендритных клетках.

Известен факт, что мажорный аллерген домашней пыли Der p 1 способен проявлять протеазную активность и взаимодействовать с рецептором protease-activated receptor 2 (PAR-2) [5]. Поскольку существует взаимная регуляция активности лектиновых рецепторов и TLR [5], данные о том, что аллергены домашней пыли способны взаимодействовать с DC-SIGN, L-SIGN и другими лектиновыми рецепторами, дают основание полагать, что поперечная сшивка рецепторов PAR-2 и лектиновых рецепторов приводит к усилению активационного сигнала в В-клетках [5].

Расстояние между эпитопами играет важную роль не только в активации В-лимфоцита и формировании сенсibilизации к аллергену, но и в эффекторной фазе немедленной аллергической реакции, когда IgE связывается с высокоаффинным рецептором на клетках-мишенях. Аллерген должен быть, по крайней мере, бивалентным. Более того, сила сигнала зависит и от концентрации и аффинности связи антигена с рецептором, и от расстояния между эпитопами в молекуле антигена [12, 13].

Показано, что в процессе взаимодействия с антигеном молекулы IgE, связанные с рецептором на клетке, могут сблизиться благодаря латеральной диффузии рафтов в мембране. Даже относительно короткие бивалентные антигены могут вызывать активацию мембраны с выделением гистамина из клетки-мишени. Аналогичное взаимодействие внутри одной молекулы IgE вызывает в большей степени блокирование выделения гистамина. Таким образом, небольшие молекулы аллергенов (например, мажорный аллерген пыльцы березы Bet v 1) не могут формировать интрамолекулярные мостики внутри комплекса с одной молекулой IgE, но также и слишком малы, чтобы связать рядом находящиеся молекулы антитела, обеспечив тем самым поперечную сшивку рецепторов, необходимую для активации клетки [13]. Однако эти молекулы могут в физиологическом растворе формировать димеры и олигомеры, способные проявлять биологическую активность [12, 13]. При этом протеин T1, неаллергенный гомолог Bet v 1, не способен к гомо- и олигомеризации [13]. Из всего сказанного логично вытекает вывод о том, что уровень сенсibilизации к аллергену зависит от его структуры

больше, нежели от особенностей иммунологической реактивности пациента [13].

Дендритные клетки, используя свой репертуар паттерн-распознающих рецепторов, запускают активацию врожденного иммунного ответа, а также влияют на дальнейшее развитие адаптивного иммунитета [5]. Известно, что ряд патогенов некоторых микробов и гельминтов (например, *Helicobacter pylori* и *Schistosoma mansoni*) экспрессируют на своей поверхности фукозиллированные гликаны, которые зачастую ассоциированы с запуском Т-хелпер-2-зависимого адаптивного иммунного ответа [5].

С этих позиций интересным представляется исследование ответа дендритных клеток, запускающих иммунный ответ на аллерген, на антигены *Periplaneta americana*. Мономерный аллерген таракана Per a 3 был менее иммуногенным, чем его природная форма в виде гексамера. При взаимодействии дендритных клеток сенсibilизированных пациентов и здоровых доноров с антигеном наблюдалась преимущественно продукция цитокинов профиля Т-хелперов-1, в частности интерферона гамма (IFN γ). При контакте гексамерного аллергена с дендритными клетками только сенсibilизированных пациентов отмечена продукция цитокинов профиля Т-хелперов-2. Кроме того, в этом случае лейкоциты пациентов продуцировали лейкотриены [13].

Наличие повторяющихся эпитопов в молекуле антигена было показано для многих нативных молекул аллергенов: латекса, таракана, тропомиозина креветок, домашней пыли, пшеницы. Существенно то, что подавляющее большинство аллергенов креветок в нативном виде являются димерами или олигомерами. Результатом этих и других исследований явилось основание обозначать повторяющиеся олигомерные эпитопы в составе молекул аллергенов как ААМРs [12, 13].

По аналогии с РАМРs выделение термина ААМРs было бы полезным в понимании IgE-зависимой аллергии. Возможно, связывание молекул IgE, фиксированных на клетках, мономерными молекулами антигена, приводит к локальному повышению концентрации аллергена, что в дальнейшем способствует его димеризации и поперечной сшивке рецепторов [12]. Это актуально для протеинов с малым количеством эпитопов. Такие антигены, как аллерген пыльцы березы (Bet v 1), домашнего клеща (Der p 1), амброзии (Ambr a 5), имеют по одному доминантному эпитопу. Однако в процессе исследования при помощи спектрометрии обнаружено, что они

формируют транзиторные димеры и тримеры в растворе.

Наиболее интересным примером является пищевой аллерген арахиса Ara h 1, который становится аллергическим в процессе обжаривания, способствующего стабильной тримеризации молекулы. Тот факт, что варка вызывает формирование гипоаллергенных агрегатов, которые отличаются от тех, что получаются при обжаривании, демонстрирует важность способа приготовления пищи [12].

Хотя большинство пищевых антигенов под влиянием пищеварительных ферментов подвергаются расщеплению и денатурации, некоторые из них остаются в неизменном виде. Неизменные пищевые аллергены обнаружены в сыворотке после их приема в пищу. Показано, что прием препаратов для лечения язвенной болезни, подавляющих переваривающую активность желудочного сока, оказывает влияние как на индуктивную стадию аллергической реакции, так и на стадию сенсibilизации [14].

В структуре аллергенов выделяют видоспецифические аллергены, которые определяют первичную сенсibilизацию, и так называемые паналлергены. К ним относятся профилины, неспецифические переносчики липидов (LTP), белки запаса семян, полкальцины. Паналлергены имеют широкое распространение и определяют перекрестную реактивность. К паналлергенам относят, например, аллергены домашнего клеща, аллергены тигровой креветки, альбумин бычьей сыворотки, которые обладают перекрестной реактивностью с сывороточным альбумином овец, свиней, собак и кошек. Кроме того, альбумин бычьей сыворотки является главным аллергеном при аллергии к говядине, но структурные модификации в результате нагревания или химической денатурации не влияют на аллергенность альбумина бычьей сыворотки [14]. Способность сохранять аллергенность в результате денатурации или переваривания является отражением особенностей структуры молекулы аллергена. IgE-связывающие эпитопы можно разделить на линейные и конформационные [9, 14]. Линейные образованы последовательностью аминокислот. Конформационные возникают в результате пространственной ориентации первичной аминокислотной последовательности и состоят из участков цепи, сближенных между собой.

Важность этого факта демонстрируют наблюдения, связанные с открытием молекулы Act d 11, являющейся аллергеном киви. Изучение молекулярной структуры этой аллергической молекулы

дало возможность понять имеющуюся перекрестную реактивность между этим аллергеном и аллергенами березы, в частности Bet v 1. Поскольку гомологичность аминокислотной последовательности Act d1 1 и белков Bet v 1 составляет менее 21%, можно было бы предположить, что перекрестные реакции между этими аллергенами маловероятны. Судя по аминокислотной последовательности, Act d 11 имеет гораздо большее сходство с аллергенами латекса. Однако при изучении 3D-структуры молекулы Act d 11 показано, что конформация молекулы приводит к формированию эпитопов, схожих по строению с Bet v 1 и некоторыми другими белками. Этим можно объяснить возможность перекрестного распознавания данных аллергенов [15]. Молекулы некоторых аллергенов могут менять свою антигенную структуру и свойства в зависимости от условий микроокружения и экспериментальных условий [15]. В исследованиях показано, что многие эпитопы, связывающиеся с IgE, имеют 3D-структуру: лизоцим (Gal d 4), β -лактоглобулин (Bos d 5), латекс (Hev b 6), аллерген пыльцы березы (Bet v 1) [14].

Количество и расстояние между эпитопами в молекуле аллергена, пространственная конфигурация молекул некоторых аллергенов, дополнительная обработка аллергенов (например, при приготовлении пищи), а также наличие повторяющихся олигомерных антигенных детерминант определяют право концепции ААМР на существование [12, 13].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Medzhitov R. Pattern recognition theory and the launch of modern innate immunity. *Immunol.* 2013; 191 (3): 4473–4474. DOI: 10.4049/jimmunol.1302427.
2. Gayed P.M. Toward a modern synthesis of immunity: Charles A. Janeway Jr. and the immunologist's dirty little secret. *Yale J. Biology Medicine.* 2011; 84: 131–138.
3. Platzer B., Baker K., Vera M.P., Singer K., Panduro M., Lexmond W.S., Turner D., Vargas S.O., Kinet J.-P., Maurer D., Baron R.M., Blumberg R.S., Fiebiger E. Dendritic cell-bound IgE functions to restrain allergic inflammation at mucosal sites. *Mucosal Immunology.* 2015; 8 (3): 516–532. DOI: 10.1038/mi.2014.85.
4. Eberle G. Immunity by equilibrium. *Nature Reviews | Immunology.* 2016; 16: 524–532.
5. Hsu S.-C., Chen C.-H., Tsai S.-H., Kawasaki H., Hung C.-H., Chu Y.-T., Chang H.-W., Zhou Y., Fu J., Plunkett B., Su S.-N., Vieths S., Lee R. T., Lee Y.C., Huang S.-K. Functional interaction of common allergens and a C-type lectin receptor, dendritic cell-specific ICAM3-grabbing Non-integrin (DC-SIGN), on human dendritic cells. *Journal Biol. Chemistry.* 2010; 285 (11): 7903–7910. DOI: 10.1074/jbc.M109.058370.
6. Asam C., Hofer H., Wolf M., Aglas L., Wallner M. Tree pollen allergens – an update from a molecular perspective. *Allergy.* 2015; 70: 1201–1211. DOI: 10.1111/all.12696
7. Lambrecht B.N., Hammad H. The immunology of asthma. *Nature Immunology.* 2015; 16 (1): 45–56. DOI: 10.1038/ni.3049.
8. Kraft S., Kinet J.-P. New developments in Fc ϵ RI regulation, function and inhibition. *Nature Reviews. Nat Rev Immunology.* 2007; 7: 365–378. DOI: 10.1038/nri2072.
9. Ярилин А.А. Иммунология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010: 752. [Yarilin A.A. Immunology. M.: GEOTAR-Media Publ., 2010: 752 (in Russ.)].
10. Yang J., Reth M. The dissociation activation model of B cell antigen receptor triggering. *FEBS Letters.* 2010; 584: 4872–4877. 10.1016/j.febslet.2010.09.045/full
11. Holgate S.T. Innate and adaptive immune responses in asthma. *Nature medicine.* 2012; 18 (5): 673–683. DOI: 10.1038/nm.2731.
12. Pali-Schöll I., Jensen-Jarolim E. The concept of allergen-associated molecular patterns (AAMP). *Current Opinion in Immunology.* 2016; 42: 113–118. DOI: org/10.1016/j.coi.2016.08.004.
13. Jensen-Jarolim E., Mechtcheriakova D., Pali-Schöll I. The targets of IgE: allergen-associated and tumor-associated molecular patterns. Penichet M.L., Jensen-Jarolim E. (eds.), *Cancer and IgE.* Springer Science + Business Media, LLC. 2010; 231–254. DOI: 10.1007/978-1-60761-451-7_10.
14. Matsuo H., Yokoo jiT., Taogoshi T. Common food allergens and their IgE-binding epitopes. *Allergology International.* 2015; 64 (4): 332–343.
15. Alessandri C., Ferrara R., Bernardi M.L., Zennaro D., Tuppo L., Giangrieco I., Tamburrini M., Mari A., Ciar-diello M.A. Diagnosing allergic sensitizations in the third millennium: why clinicians should know allergen molecule structures. *Clin. Transl. Allergy.* 2017; 7 (21): 1–9. doi 10.1186/s13601-017-0158-7.

Сведения об авторах

Свиридова Валентина Сергеевна, канд. мед. наук, ассистент, кафедра иммунологии и аллергологии, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0001-7594-6800.

Authors information

Sviridova Valentina S., PhD, Assistant, Immunology and Allergology Department, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-7594-6800.

Исаев Павел Юрьевич, ассистент, кафедра иммунологии и аллергологии, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0001-9831-4814.

Климов Владимир Васильевич, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой иммунологии и аллергологии, СибГМУ г. Томск. ORCID iD 0000-0001-6673-7556.

Романова Мария Ивановна, ординатор, кафедра иммунологии и аллергологии, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0003-1314-2625.

Кошкарлова Наталья Сергеевна, канд. мед. наук, ассистент, кафедра иммунологии и аллергологии, СибГМУ, г. Томск. ORCID iD 0000-0002-6032-2402.

(✉) **Свиридова Валентина Сергеевна**, e-mail: VSSviridova@mail.ru.

Isaev Pavel Yu., Assistant, Immunology and Allergology Department, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-9831-4814.

Klimov Vladimir V., DM, Professor, Head of Immunology and Allergology Department, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0001-6673-7556.

Romanova Maria I., Physician, Immunology and Allergology Department, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-1314-2625.

Koshkarova Natalia S., PhD, Assistant, Immunology and Allergology Department, SSMU, Tomsk, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-6032-2402.

(✉) **Sviridova Valentina S.**, e-mail: VSSviridova@mail.ru.

Поступила в редакцию 04.02.2018
Подписана в печать 17.12.2018

Received 04.02.2018
Accepted 17.12.2018