

© Коллектив авторов, 2025

Каганова М.М.¹, Шиловский И.П.¹, Тимотиевич Е.Д.¹, Ковчина В.И.¹,
Никольский А.А.¹, Юмашев К.В.¹, Пасихов Г.Б.¹, Гурский Д.А.^{1,2},
Попова М.В.¹, Струева П.А.¹, Ищенко О.В.³, Щурок И.Н.³, Аляхнович Н.С.³,
Таганович А.Д.⁴, Кадушкин А.Г.⁴, Хаитов М.Р.^{1,5}

Снижение активности гена *I/33* с использованием синтетических молекул миРНК приводит к уменьшению назальной гиперреактивности и воспаления слизистой оболочки носовой полости в модели аллергического ринита у мышей

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства, 115522, г. Москва, Российская Федерация

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 141701, г. Москва, Российская Федерация

³ Учреждение образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» Министерства здравоохранения Республики Беларусь, 210009, г. Витебск, Республика Беларусь

⁴ Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Республики Беларусь, 220083, г. Минск, Республика Беларусь

⁵ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Пироговский Университет), 117997, г. Москва, Российская Федерация

Резюме

Введение. Аллергический ринит (АР) – это распространенное хроническое заболевание, характеризующееся воспалением слизистой оболочки носа, вызванным аллергенами. Интерлейкин-33 (ИЛ-33), провоспалительный цитокин семейства ИЛ-1, играет важную роль в развитии аллергического воспаления. В данной статье рассматривается влияние ИЛ-33 на патогенез АР, включая его взаимодействие с иммунными клетками, такими как тучные клетки, эозинофилы и Th2-лимфоциты, а также его вклад в усиление аллергических реакций. Обсуждаются механизмы активации ИЛ-33, его роль в стимуляции выработки IgE и цитокинов, а также потенциальные терапевтические подходы, направленные на ингибирование сигнального пути ИЛ-33. Новые методы регуляции активности генов, например РНК-интерференция (РНКи), открывают дополнительные перспективы в создании лекарственных препаратов.

Цель данного исследования – создание молекул миРНК, подавляющих экспрессию гена *I/33*, и исследование их биологического эффекта в модели воспаления верхних дыхательных путей у мышей.

Материал и методы. В исследовании мыши были разделены на 4 группы по 12 особей, 3 группы подвергались индукции АР с использованием овальбумина (OVA). Иммунизацию проводили подкожно в дозе 20 мкг/мышь на 0, 14 и 28-й дни, а через 14 дней осуществлялась интраназальная провокация OVA в течение 8 дней. Контрольная группа манипуляциям не подвергалась. Экспериментальная терапия состояла во введении комплекса siIL-33/КК46, содержащего миРНК против гена *I/33* и пептид КК-46, в течение 8 дней по 2 интраназальных введения в сутки. В качестве контроля использовался комплекс siMIX/КК46 с неспецифическими миРНК. После индукции АР оценивали проявления заболевания у животных: измеряли назальную гиперреактивность, методом иммуноферментного анализа (ИФА) оценивали уровни аллерген-специфических антител классов IgE, IgG1 и IgG2a и уровни продукции цитокинов клетками подчелюстных лимфоузлов. Также оценивали уровень экспрессии провоспалительных цитокинов в смывах носовой полости. Инфильтрацию слизистой оболочки носовой полости провоспалительными клетками оценивали гистологическими методами.

Результаты. В работе описан комплекс, состоящий из миРНК и пептида-носителя КК-46, подавляющий активность гена *I/33*. Изучен эффект комплекса на развитие аллергического воспаления в модели АР у мышей. Подавление экспрессии данного гена при-

Для корреспонденции

Каганова Мария Михайловна –
младший научный сотрудник
лаборатории
противовирусного иммунитета
ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии»
ФМБА России,
Москва, Российская Федерация
E-mail: mariya.kaganova.99@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-2596-5779>

водило к уменьшению назальной гиперреактивности, снижению уровня воспаления слизистой оболочки носовой полости, а также к понижению уровня экспрессии некоторых провоспалительных цитокинов в слизистой носа и подавлению их продукции в подчелюстных лимфоузлах.

Заключение. ИЛ-33 играет важную роль в развитии аллергического воспаления. Подавление экспрессии гена, кодирующего этот цитокин, при помощи молекул миРНК является перспективным подходом к созданию новых лекарственных средств терапии АР.

Ключевые слова: аллергический ринит; цитокины; РНК-интерференция; ИЛ-33; Th2-иммунный ответ

Статья получена 27.08.2025. Принята в печать 16.09.2025.

Для цитирования: Каганова М.М., Шиловский И.П., Тимотиевич Е.Д., Ковчина В.И., Никольский А.А., Юмашев К.В., Пасихов Г.Б., Гурский Д.А., Попова М.В., Струева П.А., Ищенко О.В., Щурок И.Н., Аляхнович Н.С., Таганович А.Д., Кадушкин А.Г., Хаитов М.Р. Снижение активности гена *Il33* с использованием синтетических молекул миРНК приводит к уменьшению назальной гиперреактивности и воспаления слизистой оболочки носовой полости в модели аллергического ринита у мышей. Иммунология. 2025; 46 (5): 555–573. DOI: <http://doi.org/10.33029/0206-4952-2025-46-5-555-573>

Финансирование. Исследование выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда № 23-45-10031 (URL: <https://rscf.ru/project/23-45-10031/>).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Концепция и дизайн исследования – Шиловский И.П., Хаитов М.Р.; сбор и обработка материала – Тимотиевич Е.Д., Никольский А.А., Ковчина В.И., Юмашев К.В., Каганова М.М., Струева П.А., Попова М.В., Пасихов Г.Б.; статистическая обработка – Гурский Д.А., Каганова М.М.; написание текста – Шиловский И.П., Каганова М.М.; редактирование – Каганова М.М., Ищенко О.В., Щурок И.Н., Аляхнович Н.С., Таганович А.Д., Кадушкин А.Г.

Kaganova M.M.¹, Shilovskiy I.P.¹, Timotievich E.D.¹, Kovchina V.I.¹,
Nikolskii A.A.¹, Yumashev K.V.¹, Pasikhov G.B.¹, Gurskii D.A.^{1,2}, Popova M.V.¹,
Strueva P.A.¹, Ishchanka A.V.³, Shchurok I.N.³, Aliakhnovich N.S.³,
Tahanovich A.D.⁴, Kadushkin A.G.⁴, Khaitov M.R.^{1,5}

Silencing of the *Il33* gene expression using synthetic siRNA molecules leads to a decrease in nasal hyperreactivity and inflammation of the nasal mucosa in a mouse model of allergic rhinitis

¹ National Research Center – Institute of Immunology of the Federal Medical-Biological Agency, 115522, Moscow, Russian Federation

² Moscow Institute of Physics and Technology, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, 141701, Moscow, Russian Federation

³ Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Ministry of Health of the Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, Republic of Belarus

⁴ Belarusian State Medical University, Ministry of Health of the Republic of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

⁵ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Pirogov University), 117997, Moscow, Russian Federation

Abstract

Introduction. Allergic rhinitis (AR) is a common chronic disease characterized by inflammation of the nasal mucosa caused by allergens. Interleukin-33 (IL-33), a pro-inflammatory cytokine of the IL-1 family, plays an important role in the development of allergic inflammation. This article examines the effect of IL-33 on the pathogenesis of AR, including its interaction with immune cells such as mast cells, eosinophils, and Th2 lymphocytes, as well as its contribution to increased allergic reactions. The mechanisms of IL-33 activation, its role in stimulating the production of IgE and cytokines, as well as potential therapeutic approaches aimed at inhibiting the IL-33 signaling pathway are discussed. New methods of regulating gene activity, such as RNA interference (RNAi), open up additional prospects in the development of drugs.

For correspondence

Mariya M. Kaganova –
Junior Researcher
of the Antiviral Immunity Lab.,
NRC Institute of Immunology,
FMBA of Russia,
Moscow, Russian Federation
E-mail: mariya.kaganova.99@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-2596-5779>

The aim of this study is to develop siRNA molecules that suppress the expression of the *IL33* gene and study their biological effect in a model of upper respiratory tract inflammation in mice.

Material and methods. In the study, mice were divided into 4 groups of 12 animals. Three groups of mice were subjected to induction of allergic rhinitis (AR) using ovalbumin (OVA). Immunization was performed subcutaneously at a dose of 20 mcg/mouse on days 0, 14, and 28, and after 14 days, intranasal OVA provocation was performed for 8 days. The control group was not manipulated. The experimental therapy consisted of the introduction of the siIL-33/KK46 complex containing *IL33* anti-siRNA and KK-46 peptide for 8 day 2 intranasal applications per day. The siMIX/KK46 complex with non-specific siRNAs was used as a control. After AR induction, the manifestations of the disease in animals were evaluated: nasal hyperreactivity, levels of allergen-specific antibodies of classes IgE, IgG1 and IgG2a and levels of cytokine production by submandibular lymph node cells were measured by ELISA. The expression level of proinflammatory cytokines in nasal cavity flushes was also assessed. The infiltration of the nasal mucosa by proinflammatory cells was assessed by histological methods.

Results. The study describes a complex consisting of siRNA molecules that inhibits the activity of the *IL33* gene and the carrier peptide KK-46. The effect of the complex on the development of allergic inflammation in the AR model in mice has been studied. Suppression of *IL33* gene expression reduced the nasal hyperreactivity, reduced the level of inflammation of the nasal mucosa. Additionally, the gene expression of proinflammatory cytokines in the nasal mucosa and their production in the submandibular lymph nodes were also suppressed.

Conclusion. IL-33 plays a key role in the development of allergic inflammation. Suppression of its gene expression using siRNAs could be a promising approach for development of new therapeutics for allergic rhinitis.

Keywords: allergic rhinitis; cytokines; RNA interference; IL-33; Th2-immune response

Received 27.08.2025. **Accepted** 16.09.2025.

For citation: Kaganova M.M., Shilovskiy I.P., Timotievich E.D., Kovchina V.I., Nikolskii A.A., Yumashev K.V., Pasikhov G.B., Gurskii D.A., Popova M.V., Strueva P.A., Ishchanka A.V., Shchurok I.N., Aliakhnovich N.S., Tahanovich A.D., Kadushkin A.G., Khaitov M.R. Silencing of the *IL33* gene expression using synthetic siRNA molecules leads to a decrease in nasal hyperreactivity and inflammation of the nasal mucosa in a mouse model of allergic rhinitis. *Immunologiya*. 2025; 46 (5): 555–73. DOI: <http://doi.org/10.33029/0206-4952-2025-46-5-555-573> (in Russian)

Funding. The study was supported by the grant of Russian Science Foundation No. 23-45-10031 (URL: <https://rscf.ru/project/23-45-10031/>).

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Authors' contribution. Study conception and design – Shilovskiy I.P., Khaitov M.R.; material collection and processing – Timotievich E.D., Nikolskii A.A., Kovchina V.I., Yumashev K.V., Kaganova M.M., Strueva P.A., Popova M.V., Pasikhov G.B.; statistical processing – Gurskii D.A., Kaganova M.M.; manuscript preparation – Shilovskiy I.P., Kaganova M.M.; editing – Kaganova M.M., Ishchanka A.V., Shchurok I.N., Aliakhnovich N.S., Tahanovich A.D., Kadushkin A.G.

Введение

Аллергический ринит (АР) – это неинфекционное воспалительное заболевание слизистой оболочки носовой полости, связанное с IgE-опосредованными реакциями на аллергены [1]. К основным симптомам АР относят зуд в носу, чихание, отек слизистой оболочки носовой полости и ринорею [2]. Данной патологией страдает приблизительно 25 % детей и 40 % взрослых во всем мире [2, 3]. В Российской Федерации АР затрагивает от 13 до 24 % населения [4]. Современные подходы к терапии АР основаны на фармакотерапии и аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) [5]. Несмотря на быстрое устранение симптомов, фармакотерапия имеет непродолжительный эффект, а также она сопряжена с побочными эффектами [6]. АСИТ имеет свои ограничения в контексте безопасности [7]. Таким

образом, изучение молекулярных и клеточных механизмов патогенеза и поиск новых подходов в терапии АР остаются актуальными задачами медицины.

В патогенез АР вовлечены многие клетки и выделяемые ими цитокины. Активированные Th2-клетки и ILC2 продуцируют провоспалительные цитокины (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-9, ИЛ-13), вызывающие основные симптомы патологии. ИЛ-4 и ИЛ-13, воздействуя на В-лимфоциты, индуцируют переключение с синтеза IgM- на синтез IgE-антител, которые взаимодействуют с высокоаффинными Fc-рецепторами (FcεR) на тучных клетках и базофилах. Активированные повторным контактом с аллергенами базофилы и тучные клетки высвобождают медиаторы аллергии (гистамин, протеазы, лейкотриены, простагландины), что вызывает расширение сосудов, отек слизистой и повреждение тканей [2].

ИЛ-4 и ИЛ-5 повышают экспрессию молекул адгезии (VCAM-1) на эндотелиальных клетках, которые способствуют притоку воспалительных клеток (прежде всего эозинофилов) в слизистую оболочку носа. ИЛ-5 – аттрактант эозинофилов в участок воспаления, а также он необходим для их выживания. ИЛ-9 и ИЛ-13 способствуют гиперпродукции слизи респираторным эпителием [8–10].

Большое значение в развитии АР играют цитокины, продуцируемые респираторным эпителием (ИЛ-25, ИЛ-33 и TSLP). Они высвобождаются в ответ на повреждение, вызванные бактериальными и вирусными инфекциями, вдыхаемыми поллютантами и аллергенами. Согласно современным представлениям, TSLP, ИЛ-33 и ИЛ-25 являются центральными регуляторами Th2-опосредованного воспаления [11].

Среди трех цитокинов особое место занимает ИЛ-33, который благодаря наличию ST2-рецептора на множестве разных типов клеток оказывает широкий спектр провоспалительных эффектов. Связывание ИЛ-33 с рецептором активирует сигнальные пути, опосредованные факторами NF-κB, MAPK и PI3K/Akt, что приводит к выработке воспалительных медиаторов и активации иммунных клеток [11, 12]. Эта активация приводит к выработке воспалительных медиаторов, усилению выживаемости эозинофилов, повышенной экспрессии молекул адгезии, секреции хемокинов (CXCL8 и CCL2) [13]. Множественные эффекты ИЛ-33 распространяются на различные звенья иммунной системы; он регулирует поляризацию M2-макрофагов, активирует дендритные клетки (ДК), стимулирует ILC2-клетки, индуцирует выработку Th2-цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13). Особое значение имеет воздействие ИЛ-33 на ILC2-клетки, что приводит к продукции ими ИЛ-5 и ИЛ-13 – ключевых медиаторов аллергического воспаления и поддержания гомеостаза эозинофилов [14–16]. Кроме того, ИЛ-33 оказывает прямое влияние на Th2-клетки, усиливая их активность [17]. Эксперименты на мышах с дефицитом ИЛ-33 демонстрируют снижение продукции ИЛ-5 и ИЛ-13 ILC2-клетками, уменьшение эозинофильного воспаления легких, ослабление дифференцировки Th2-клеток [18]. Таким образом, ИЛ-33 играет центральную роль в регуляции Th2-опосредованного иммунного ответа и развитии аллергического воспаления.

Ввиду значимой роли ИЛ-33 в патогенезе аллергии и АР в частности данный цитокин рассматривается в качестве потенциальной мишени для создания лекарственных препаратов, прежде всего на основе моноклональных антител. На III фазе клинических исследований находятся препараты Etoximab, Itepekimab, Tozorakimab, Astegolimab, таргетирующие как сам ИЛ-33, так и его рецептор ST2 [19]. Для подавления активности провоспалительных цитокинов, помимо моноклональных антител, можно использовать технологию РНК-интерференции (РНКи) – механизм негативной регуляции экспрессии гена молекулами малых интерферирующих РНК (миРНК) [20, 21].

Цель данного исследования – изучение эффектов локального подавления экспрессии гена, кодирующего ИЛ-33, в модели АР у мышей.

Материал и методы

Питательные среды и растворы. В среду RPMI 1640 («ПанЭко», Россия) или DMEM («ПанЭко», Россия) добавляли 25 мМ HEPES («ПанЭко»), 10 % эмбриональной телячьей сыворотки (ЭТС) («Gibco», США), 300 мг/л L-глутамин («ПанЭко», Россия) и 50 мкг/мл гентамицина («Gibco», США). Для приготовления бесывороточной среды RPMI 1640 или DMEM добавляли 25 мМ HEPES, 300 мг/л L-глутамин и 50 мкг/мл гентамицина.

Лизирующий буфер готовили путем растворения в 100 мл дистиллированной воды 42,7 г гуанидин-тиоцианата (Biochemica, Германия).

Декальцинирующий раствор готовили путем добавления 20 мл муравьиной кислоты («Химмед», Россия) и 10 мл 40 % формальдегида (Carl Roth GmbH, Германия) к 70 мл фосфатно-солевого буфера [PBS – phosphate-buffered saline (pH 7,4); «ПанЭко», Россия]. Данный раствор использовали для размягчения костной ткани с целью последующего приготовления гистологических препаратов.

Молекулы миРНК против гена *IL33*. Для подбора последовательностей миРНК использовано программное обеспечение OligoWalk [22].

Пептид-носитель для миРНК. В качестве носителя для молекул миРНК выступал катионный дендримерный пептид КК-46, способный доставлять молекулы миРНК в эукариотические клетки, в том числе эпителиальные клетки. Структура и способ получения пептида описаны в работе [23]. Этот пептид за счет положительного заряда (который обеспечивается остатками лизина и аргинина) способен электростатически взаимодействовать с отрицательно заряженными молекулами миРНК с образованием наноструктур, которые путем эндоцитоза проникают в эукариотические клетки. Таким образом, молекулы миРНК при помощи пептида КК-46 доставляются к месту действия – в цитоплазму клеток. Согласно ранее полученным данным, оптимальное массовое соотношение компонентов в комплексе миРНК/КК-46 составляет 1/20 [23], поскольку при таком соотношении комплекс проникает в клетки, не оказывая выраженного цитотоксического действия. Раствор комплекса миРНК/КК-46 готовили в PBS. Для приготовления 1 мл комплекса с концентрацией 315 мкг/мл смешивали 0,5 мл раствора миРНК в концентрации 30 мкг/мл с 0,5 мл раствора КК-46 в концентрации 600 мкг/мл. Инкубировали смесь 30 мин при комнатной температуре и использовали в экспериментах. Хранили раствор комплекса при 4 °С в течение суток.

Изучение биологической активности миРНК *in vitro*. Для изучения биологической активности миРНК *in vitro* использовали клеточную культуру L929 (фибробласты мыши) (Институт вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава



Рис. 1. Протокол индукции аллергического ринита у мышей

На рисунке представлены дозы и режим введения модельного аллергена овальбумина (OVA), а также дозы и режим проведения экспериментальной терапии комплексами миРНК/КК-46. Для индукции АР мышей трехкратно подкожно сенсибилизировали OVA в дозе 20 мкг/мышь, после чего осуществляли провокации путем интраназального введения 25 мкл OVA в концентрации 10 мг/мл. Одновременно с этапом провокации осуществляли интраназальное введение комплекса миРНК/КК-46 в дозе 8,4 мкг/мышь; п.к. – подкожно, и.н. – интраназально.

России). Эти клетки конститутивно экспрессируют целевой ген. Клетки высевали в 24-луночные планшеты (SPL, Южная Корея) в количестве 10^5 клеток на лунку в полной среде DMEM и культивировали (37 °C, 5 % CO₂) в течение 24 ч. Клетки были трансфицированы 0,5 мкг миРНК с использованием Lipofectamine 2000 (Life Technologies, США) в соответствии с рекомендациями производителя. В качестве отрицательного контроля использовали миРНК siGFP против гена *gfp* (зеленый флуоресцентный белок). Через сутки оценивали степень подавления экспрессии гена *I33* мыши методом количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Моделирование АР у мышей и исследование биологической активности миРНК *in vivo*. В исследовании были использованы мыши-самки линии BALB/c возрастом 6–8 нед, массой тела 18–20 г, полученные из питомника лабораторных животных филиала ФГБУН «Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» РАН (г. Пушкино, Россия). Исследование было одобрено комиссией по биоэтике (№ 019 от 21.11.2023).

Мыши были разделены на 4 группы по 12 особей в каждой. В трех группах осуществляли индукцию АР как описано в работе И.П. Шиловского и соавт. [24]. Для этого мышей подкожно иммунизировали модельным аллергеном овальбумином (OVA) (Sigma-Aldrich, США) в дозе 20 мкг в объеме 0,2 мл PBS в 0, 14 и 28-й дни. Через 14 дней осуществляли провокацию путем интраназального введения раствора OVA концентрацией 10 мг/мл в объеме 25 мкл/особь; одно введение в сутки в течение 8 дней подряд (в дни 43–50). Мышей контрольной группы (группа «Норма») манипуляциям не подвергали. После курса провокаций у мышей оценивали выраженность проявлений АР. В день 50 оценивали назальную гиперреактивность, через сутки после

последней провокации (в день 51) осуществляли взятие подчелюстных лимфоузлов для определения продукции цитокинов, смывов слизистой оболочки носа – для ПЦР-анализа уровня провоспалительных цитокинов, слизистой оболочки носа – для гистологического анализа, а также периферической крови – для определения содержания иммуноглобулинов (рис. 1).

У мышей с индуцированным АР осуществляли экспериментальную терапию путем интраназального введения 25 мкл комплекса siIL-33/КК46, содержащего молекулы миРНК против гена *I33* и пептид КК-46, в массовом соотношении миРНК/пептид 1/20. Доза комплекса составляла 8,4 мкг/мышь, или 0,4 мкг/мышь по миРНК. Экспериментальную терапию осуществляли в течение 8 дней по 2 интраназальных введения в сутки за 30 мин до и 1 ч после провокации аллергеном (см. рис. 1). Таким образом, суточная доза комплекса составила 16,8 мкг/мышь/сут, или 0,8 мкг/мышь/сут по миРНК, а курсовая – 134,4 мкг/мышь, или 6,4 мкг/мышь по миРНК. В качестве отрицательного контроля вводили аналогичные дозы комплекса siMIX/КК46, содержащего неспецифические молекулы миРНК против генов *gfp* (зеленый флуоресцентный белок), *luc* (люцифераза светлячка), *RdRp* (РНК-зависимая РНК-полимераза SARS-CoV-2), *NS1* (неструктурный белок респираторно-синцитиального вируса).

В день 51 проводили эвтаназию методом цервикальной дислокации шейных позвонков.

Измерение назальной гиперреактивности. В день последней провокации у мышей измеряли назальную гиперреактивность, которая оценивалась как количество чиханий и почесываний носа в течение 5 мин после интраназального введения аллергена. Мышам вводили 25 мкл раствора аллергена концентрацией 10 мг/мл в PBS, далее, после акклиматизации в течение 1 мин,

Таблица 1. Последовательность праймеров и зондов

Мишень	Праймер/зонд	Последовательность
<i>Hprt</i>	Прямой	GCACTGAATAGAAATAGTGATAGATCC
	Зонд	(ROX) CAGACTGAAGAGCTACTGTAATGATCAGTCAAC (RTQ2)
	Обратный	CAGTTAAAGTTGAGAGATCATCTCC
<i>Il4</i>	Прямой	GAGAGTGAGCTCGTCTGTAGG
	Зонд	(ROX) ATGCCTGGATTCATCGATAAGCTGCA (RTQ2)
	Обратный	TCAGTGATGTGGACTTGGAC
<i>Il5</i>	Прямой	TACTGTGGAATGCTATTCCA
	Зонд	(ROX) CCGCCAAAAGAGAAGTGTGGC (RTQ2)
	Обратный	GTAATCCAGGAACTGCCTC
<i>Il13</i>	Прямой	GTGCCAAGATCTGTGTCTCTC
	Зонд	(ROX) CTGAGCAACATCACACAAGACCAGACTC (RTQ2)
	Обратный	TCCACACTCCATACCATGC
<i>Il25</i>	Прямой	CACACCCACCACGCAGAAT
	Зонд	(ROX) CCAGCAAGGATGGCCCTCA (RTQ2)
	Обратный	CAACTCATAGCTCCAAGGAGAGATG
<i>Il33</i>	Прямой	GGAGAATGGATGTTATGTGATC
	Зонд	(ROX) CCAAGAGCAAGACCAGGTGCTACTAC (RTQ2)
	Обратный	TGTTCCACCATCAGCTTCTTC
<i>Tslp</i>	Прямой	AGCTTGTCTCCTGAAAATCGAG
	Зонд	(ROX) GCTGCCCTTCACTCCCCGAC (RTQ2)
	Обратный	CTTGTTCTCCGGGCAAATG
<i>Ifng</i>	Прямой	AAATCCTGCAGAGCCAGATTAT
	Зонд	(ROX) ACGCTTATGTTGTTGCTGATGGCC (RTQ2)
	Обратный	GCTGTTGCTGAAGAAGGTAGTA

помещали мышь в индивидуальную клетку и подсчитывали в течение 5 мин количество почесываний носа и чиханий.

Оценка уровней аллерген-специфических IgE-, IgG1- и IgG2a-антител в сыворотке крови. Производили забор крови из ретроорбитального синуса с последующим получением сыворотки центрифугированием (400 g, 15 мин, 20 °C). Уровни OVA-специфичных IgE-, IgG1- и IgG2a-антител определяли методом ИФА с использованием коммерческих антител (BD OptEIA™, США) в соответствии с рекомендациями производителя. Клоны использованных коммерческих антител для проведения ИФА: IgE: R35-118, IgG1: R19-15, IgG2a: A85-1.

Изменение продукции цитокинов клетками регионарных лимфоузлов. Лимфоузлы забирали при вскрытии, гомогенизировали с последующим получением суспензии клеток, которую высевали в 24-луночные планшеты в 1 мл полной среды RPMI-1640 в количестве $1 \cdot 10^6$ клеток на лунку и стимулировали раствором OVA в конечной концентрации 100 мкг/мл. Супернатанты клеток отбирали через 72 ч. Изменение концентрации цитокинов (ИЛ-5 и ИЛ-13) оценивали методом ИФА с использованием коммерческих наборов (BD OptEIA™, США) в соответствии с рекомендациями производителя.

Изменение экспрессии мРНК генов цитокинов в слизистой оболочке носовой полости. Через сутки после завершения провокации (день 52) у мышей

делали смывы с носовых хоан с использованием лизирующего буфера. Оценка экспрессии мРНК-генов *Il4*, *Il5*, *Il13*, *Tslp*, *Il25*, *Il33* и *Ifng* осуществляли методом ПЦР в реальном времени с использованием в качестве выравнивающего гена *Hprt* мыши. Общую РНК из клеток выделяли с помощью набора RNeasy Mini Kit (Qiagen, США) в соответствии с рекомендацией производителя. Полученную РНК использовали в реакции обратной транскрипции для синтеза библиотеки кДНК с применением набора реактивов «Реверта L» (AmpliSens, Россия) в соответствии с рекомендациями производителя. Количественную ПЦР проводили с использованием набора реактивов производства «Синтол», Россия. Праймеры и зонды указаны в табл. 1.

Гистологическое исследование слизистой оболочки носовой полости. Черепные коробки мышей помещали в 10 % забуференный формалин (Carl Roth GmbH, Германия) не менее, чем на 3 сут. Затем их помещали в декальцинирующий раствор на 2–3 сут до размягчения костей черепа. Приготовление микропрепаратов проводили стандартным методом. Срезы толщиной 4–6 мкм окрашивали гематоксилином и эозином или альциановым синим (BioOptica, Италия) [25]. Исследование микропрепаратов осуществляли на световом микроскопе (Zeiss, Германия) при 400-кратном увеличении, а также в программе ZEN 3.3 (Zeiss, Германия). После окрашивания гематоксилином и эозином оценивали площадь инфильтратов (в мкм²) в слизистой обо-

Таблица 2. Последовательности молекул миРНК против гена *I33* мыши

Название миРНК	Последовательность смысловой цепи миРНК	Критерий соответствия	
		теоретическая эффективность	идентичность по отношению к другим генам мыши, %
siGFP*	5'-CAAGCUGACCCUGAAGUUCt-3'	–	–
siIL33-198	5'-UAGUGAAUAUCUUUCGUGt-3'	92	74
siIL33-362	5'-UUGUAUGUACUCAGGGAGGt-3'	91	79
siIL33-465	5'-AUAGUAGCGUAGUAGCACt-3'	92	84
siIL33-554	5'-AUGUCUGUGUCUUUGAUGGt-3'	91	74
siIL33-767	5'-UUAACAUAUAUUGUUGCt-3'	96	84

Примечание. * – варианты миРНК, использованные в качестве контрольных.

лочке носовой полости и количество клеток в полях зрения; оценивали 5 полей зрения для каждого среза. После окрашивания альциановым синим осуществляли подсчет доли бокаловидных клеток (в %) в респираторном эпителии; оценивали 5 полей зрения для каждого среза. Также измеряли толщину эпителия (в мкм); анализировали 5 полей зрения для каждого среза, при этом осуществили 3 замера в каждом поле зрения [25].

Статистический анализ данных. Для всех количественных данных вычисляли медиану (*Me*) и межквартильный размах (*Q1*; *Q3*). Определяли межгрупповые различия с помощью непараметрического критерия Краскелла–Уоллиса с использованием программы Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США).

Результаты

Проектирование миРНК для подавления экспрессии гена *I33* и изучение их активности *in vitro*

Спроектировано более 50 вариантов миРНК против гена *I33* мыши. 5 из них было синтезированы, изучена их биологическая активность в культуре клеток. Выбранные варианты соответствовали следующим критериям: 1) прогнозируемая (программой OligoWalk) активность > 90 %; 2) идентичность с другими генами мыши < 84 %, чтобы избежать off-target-эффектов (табл. 2) [26].

Для изучения активности миРНК в экспериментах *in vitro* была использована культура фибробластов мыши L929, постоянно экспрессирующая ген *I33*. Эти клетки трансфицировали 0,5 мкг миРНК при помощи коммерческого реагента Lipofectamine 2000, после чего определяли уровень экспрессии целевого гена методом количественной ПЦР.

Трансфекция клеток L929 молекулами миРНК позволила установить, что максимальной биологической активностью обладают варианты siIL33-465 и siIL33-554, которые подавили экспрессию *I33* на 72 % в сравнении с неспецифическими миРНК (рис. 2). Учитывая, что вариант siIL33-465 в экспериментах *in vitro* обеспечивал максимальное подавление экспрессии гена *I33* при наименьшем разбросе данных, именно этот вариант был использован в последующих экспериментах *in vivo*.

Молекулы миРНК подавляют экспрессию гена *I33* в слизистой оболочке носовой полости, что приводит к уменьшению назальной гиперреактивности

Интраназальное введение комплекса, содержащего молекулы миРНК против гена *I33*, приводило к статистически значимому уменьшению экспрессии этого гена на 29 % по сравнению с мышами, которые получали комплекс неспецифических миРНК и пептида (группа «siMIX»). Экспрессии гена *I25* снижалась на 45 % по сравнению с группой «siMIX», но статистически не значимо ($p = 0,1$), при этом экспрессия гена *Tslp* значимо уменьшалась на 39 % по сравнению с группой «siMIX» (рис. 3А).

Выявлено статистически значимое повышение уровня аллерген-специфических IgE-, IgG1- и IgG2a-антител у мышей с индуцированным АР в сравнении с группой «Норма» (рис. 3Б). Подавление экспрессии гена *I33* молекулами миРНК не приводило к изменению уровней аллерген-специфических IgE- и IgG2a-антител в сравнении с мышами, получавшими неспецифические миРНК. При этом уровень IgG1 статистически значимо

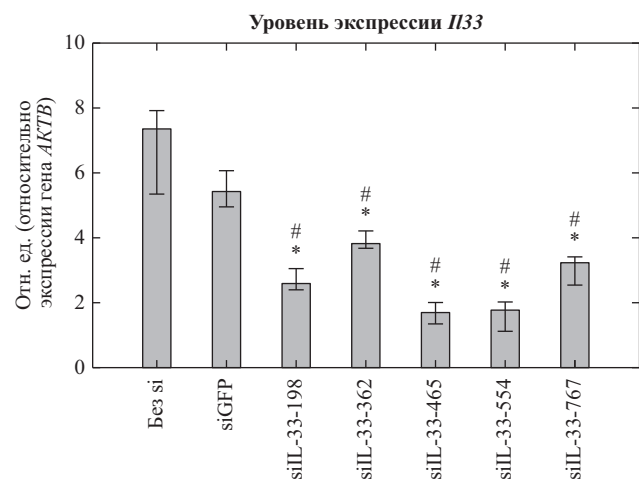


Рис. 2. Оценка биологической активности миРНК против гена *I33* в экспериментах *in vitro*

Подавление экспрессии гена *I33* молекулами миРНК. Экспрессию оценивали методом ПЦР-РВ; $n = 5$. * – статистически значимое отличие от «Без si»; # – статистически значимое отличие от «siGFP».

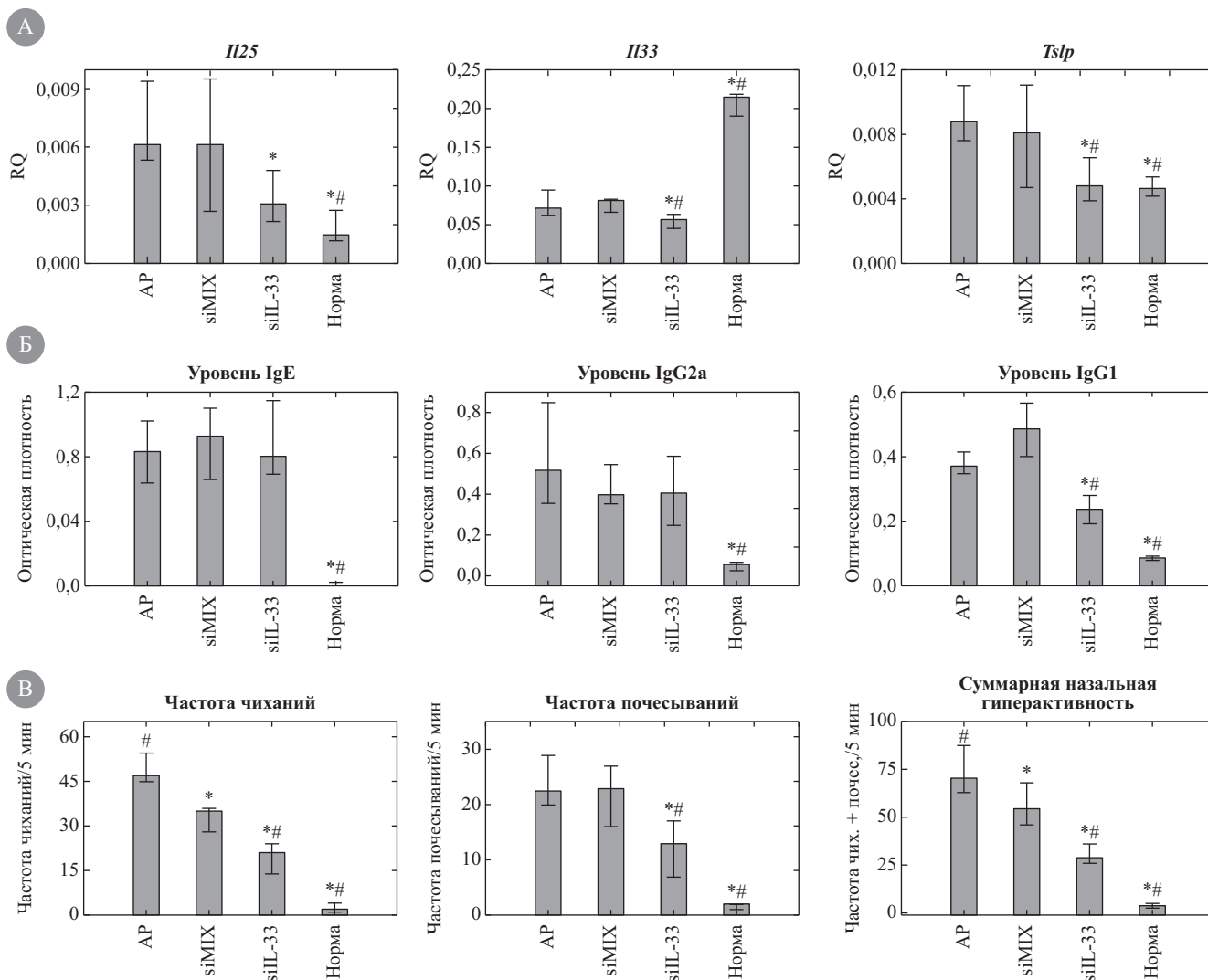


Рис. 3. Влияние интраназального введения комплекса миРНК/пептид на экспрессию генов в слизистой оболочке носовой полости, уровни иммуноглобулинов и назальную гиперреактивность

А – изменение экспрессии генов в слизистой оболочке носовой полости после интраназального введения комплекса миРНК/пептид. Экспрессию оценивали методом количественной ПЦР в образцах назальных смывов ($n = 7$); *Б* – изменение уровней сывороточных аллерген-специфических иммуноглобулинов. После экспериментальной терапии комплексами миРНК/пептид у мышей была собрана кровь и получена сыворотка. Уровни иммуноглобулинов в сыворотке определяли методом ИФА ($n = 10$); *В* – назальная гиперреактивность, которую оценивали путем подсчета частоты чиханий и почесываний носа в течение 5 мин после интраназального введения аллергена ($n = 12$). Представлены медиана \pm межквартильный размах. Статистический анализ проведен с использованием непараметрического критерия Краскелла–Уоллиса. Отличия считались значимыми при $p \leq 0,05$. * – отличается от AP; # – отличается от siMIX.

снижался на 46 % в группе, получавшей миРНК против ИЛ-33, по сравнению с группой «siMIX» (см. рис. 3Б).

Была оценена назальная гиперреактивность в ответ на введение аллергена. Животные, у которых индуцировали AP, демонстрировали значительное увеличение частоты чиханий (в 11 раз) и почесываний носа (в 23 раза) по сравнению с группой «Норма» (рис. 3В). Подавление экспрессии целевого гена *Il33* молекулами миРНК приводило к значительному снижению назальной гиперреактивности. Частота чиханий и почесываний носа у мышей, получавших комплекс siIL-33/КК-46, значительно снижались: на 40 и 44 % соответственно по сравнению с мышами, обработанными неспецифическими миРНК (рис. 3В).

Подавление экспрессии гена *Il33* молекулами миРНК приводит к уменьшению воспаления в верхних дыхательных путях

Гистологический анализ выявил выраженное воспаление слизистой оболочки носовой полости мышей с индуцированным AP в сравнении с группой «Норма»; отмечалось значительное увеличение числа клеток, инфильтрирующих слизистую оболочку, и площади инфильтратов (рис. 4).

Подавление экспрессии гена *Il33* молекулами миРНК приводило к значительному уменьшению выраженности воспаления в верхних дыхательных путях. Подавление экспрессии *Il33* комплексом siIL-33/КК-46 приводило к уменьшению числа клеток в инфиль-

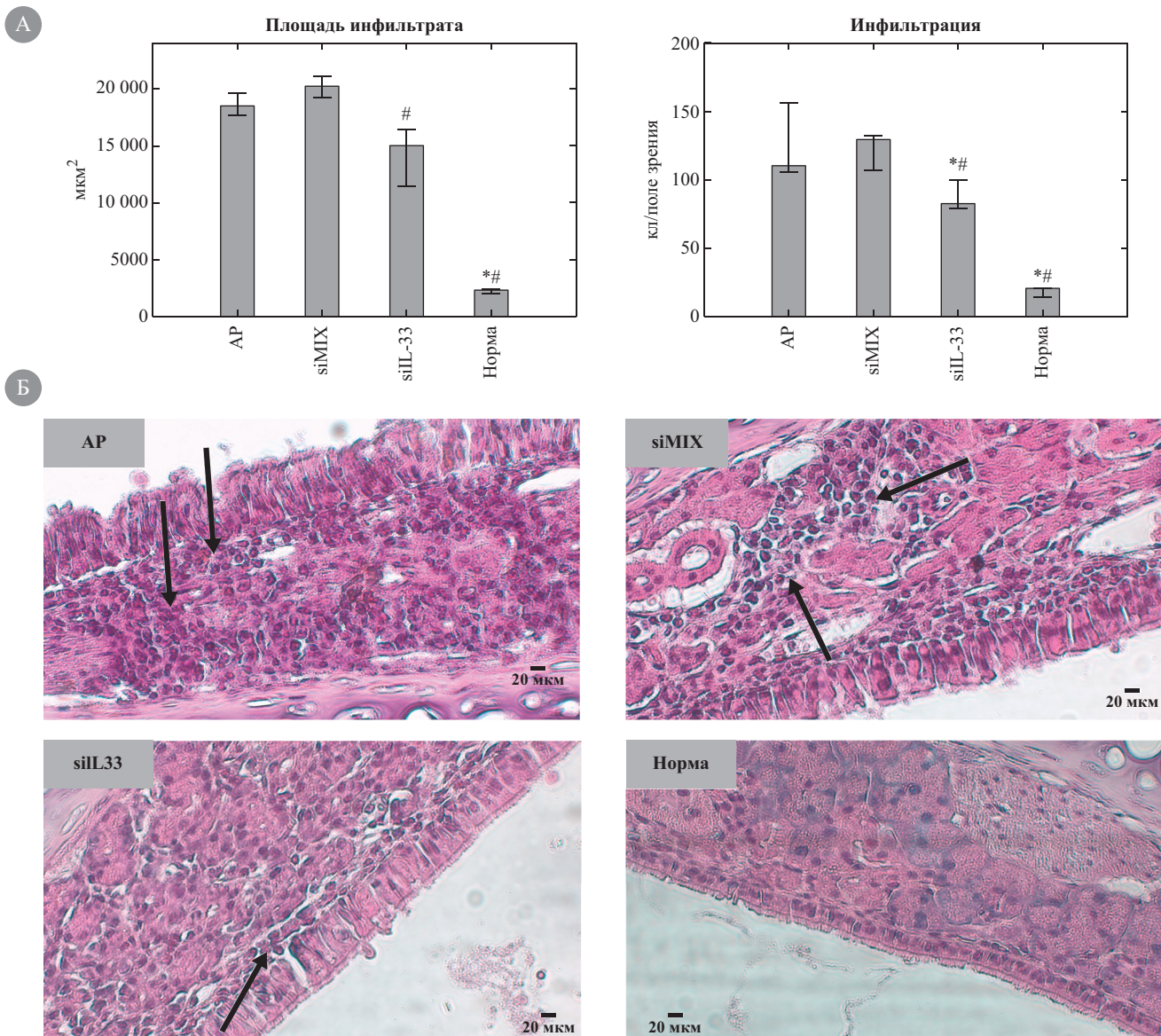


Рис. 4. Гистологическое исследование слизистой оболочки носовой полости

А – общее количество клеток в инфильтратах и площадь инфильтрата, рассчитанная по фотографии гистологического среза с использованием программы ZEN 3.3, данные представлены в виде мкм² ($n = 5$); *Б* – микрофотографии срезов слизистой оболочки носовой полости экспериментальных животных после окраски гематоксилином и эозином при увеличении $\times 400$. Стрелками отмечены инфильтрирующие ткань клетки. Представлены медиана \pm межквартильный размах. Статистический анализ проведен с использованием непараметрического критерия Краскелла–Уоллиса. Отличия считались значимыми при $p \leq 0,05$. * – отличается от AP; # – отличается от siMIX.

трате и площади инфильтрата на 30 % по сравнению с животными, получавшими неспецифические миРНК (группа «siMIX»). Анализ толщины респираторного эпителия верхних дыхательных путей продемонстрировал отсутствие влияния изучаемого комплекса на этот показатель (рис. 5А).

Окраска образцов альциановым синим позволила выявить слизепroduцирующие бокаловидные клетки в респираторном эпителии. После индукции патологии доля этих клеток значительно увеличивалась (в 3 раза) в сравнении с группой «Норма». Доля бокаловидных клеток в респираторном эпителии мышей после подав-

ления экспрессии гена *I33* молекулами миРНК значительно снижалась – на 67 % в сравнении с контрольной группой «siMIX» (рис. 5БВ).

Сверхэкспрессия генов *I15*, *I14* и *I13* в слизистой оболочке носовой полости группы патологии и повышенная продукция ИЛ-5 и ИЛ-13 в регионарных (подчелюстных) лимфоузлах подтверждают релевантность разработанной модели

Методом ИФА показано увеличение продукции ИЛ-5 и ИЛ-13 клетками подчелюстных лимфоузлов мышей с индуцированной патологией более чем в 10 раз по сравнению с животными без патологии (группа

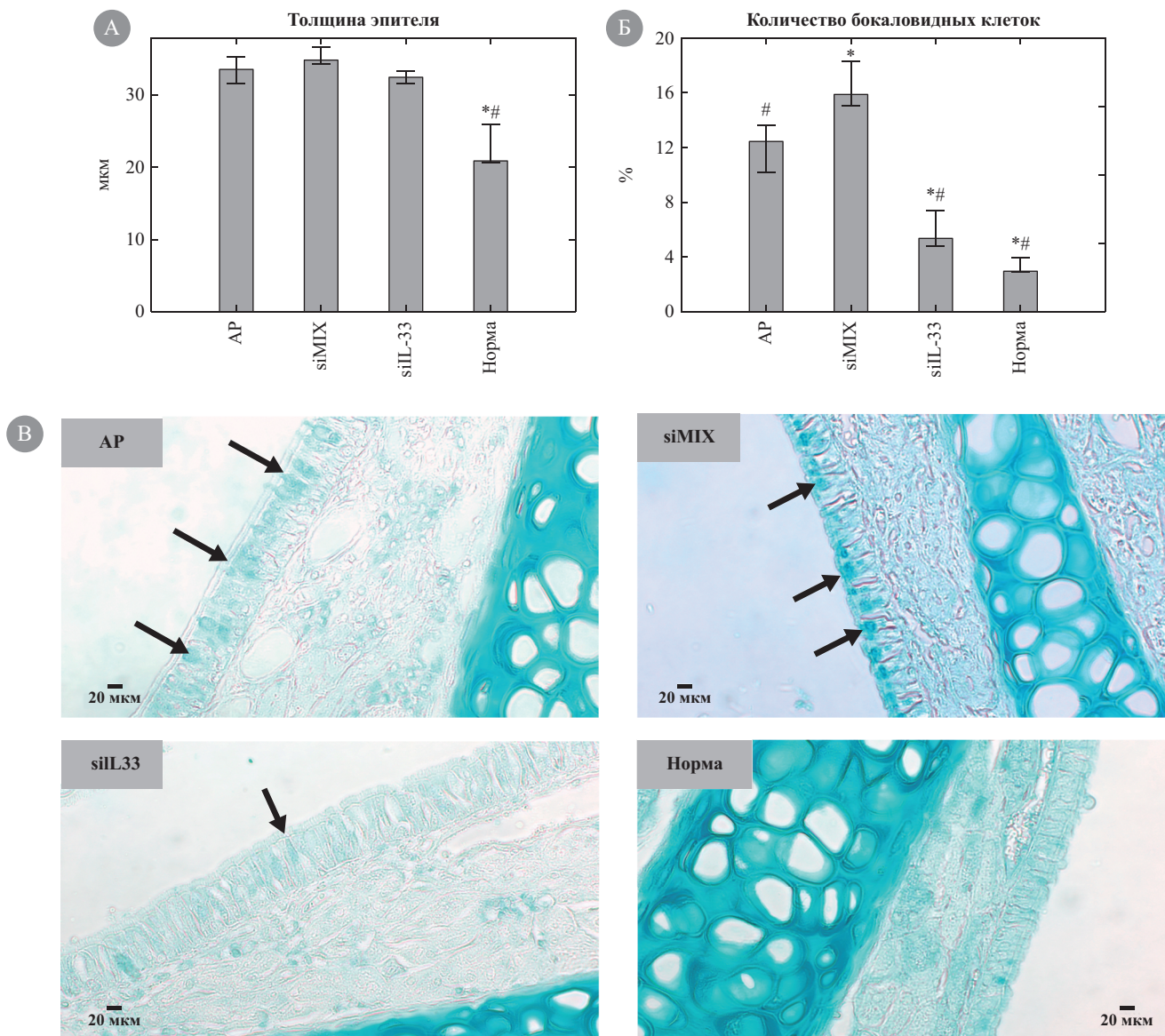


Рис. 5. Толщина респираторного эпителия и доля бокаловидных клеток в нем

А – толщина респираторного эпителия, измеренная по фотографии гистологического среза с помощью программы ZEN 3.3, данные представлены в виде мкм; *Б* – доля бокаловидных клеток в респираторном эпителии носовой полости ($n = 5$); *В* – микрофотографии срезов слизистой оболочки носовой полости животных после окраски альциановым синим при увеличении $\times 400$. Стрелками отмечены бокаловидные клетки, содержащие вакуоль с секретом. Представлены медиана \pm межквартильный размах. Статистический анализ проведен с использованием непараметрического критерия Краскелла–Уоллиса. Отличия считались значимыми при $p \leq 0,05$. * – отличается от AP; # – отличается от siMIX.

«Норма») (рис. 6А). Концентрация ИЛ-4 в супернатантах клеток оказалась ниже предела детекции (данные не представлены). Аналогично методом количественной ПЦР показано, что в слизистой оболочке носовой полости мышей с индуцированным AP уровень экспрессии генов *Ii5* и *Ii13*, а также *Ii4* значительно увеличивалась по сравнению с животными группы «Норма». При этом экспрессия гена *Iifg* не изменялась (рис. 6Б). Эти данные подтверждают преимущественную активацию Th2-иммунного ответа при развитии AP.

Подавление экспрессии *Ii33* молекулами миРНК не оказало значимого влияния на продукцию ИЛ-5 и ИЛ-13

клетками подчелюстных лимфоузлов, однако отмечена тенденция к снижению концентрации данных цитокинов на 25 ($p = 0,42$) и 37 % ($p = 0,17$) соответственно по сравнению с мышами, получавшими неспецифические миРНК. При этом по сравнению с группой AP снижение концентрации ИЛ-13 было статистически значимым, а снижение концентрации ИЛ-5 достигало 30 % ($p = 0,21$, см. рис. 6А).

Изучение экспрессии генов провоспалительных цитокинов в слизистой оболочке носовой полости продемонстрировало, что подавление *Ii33* молекулами миРНК значительно уменьшало уровень экспрессии гена *Ii13* –

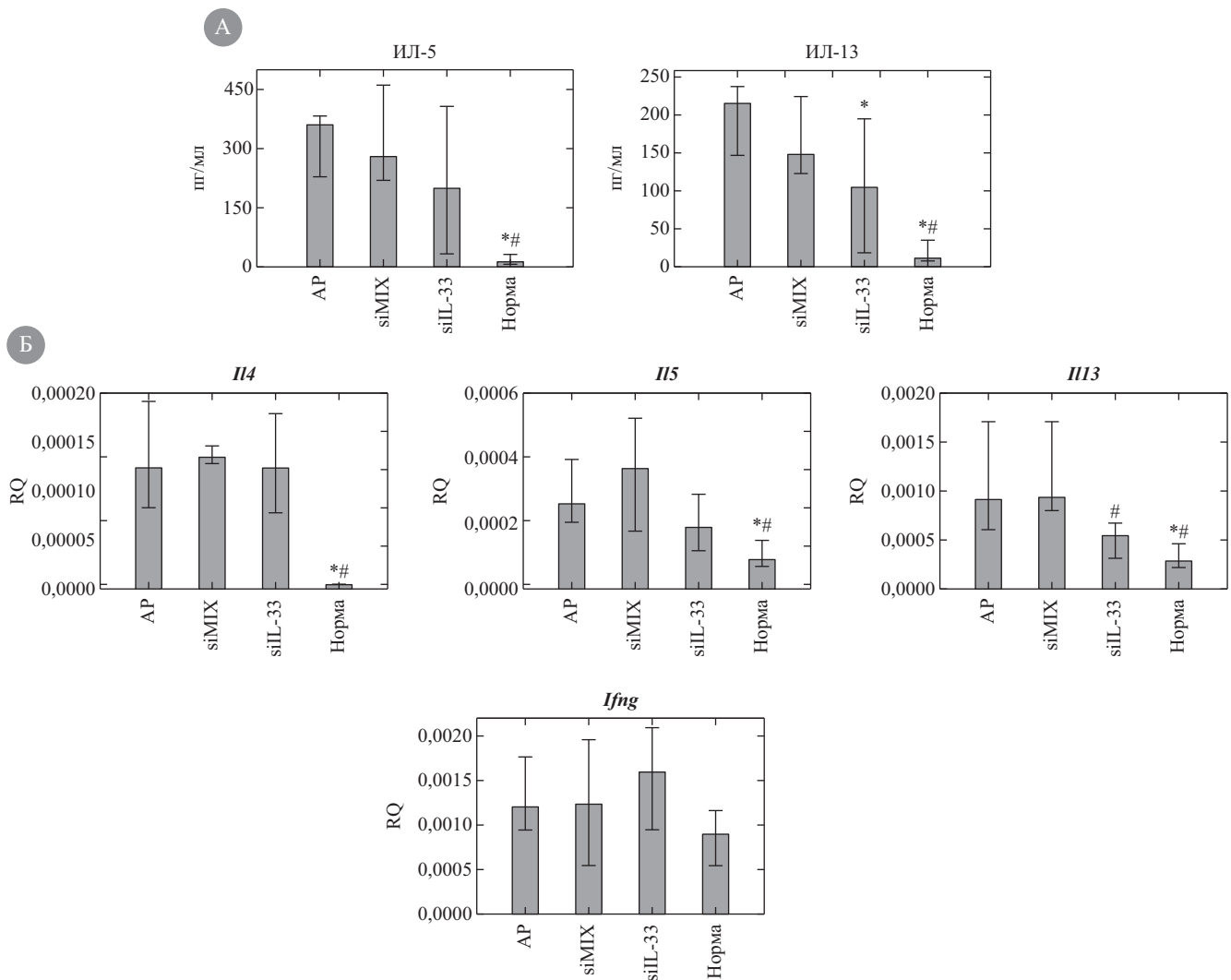


Рис. 6. Влияние интраназального введения комплекса миРНК/пептид на экспрессию генов провоспалительных цитокинов в слизистой оболочке носовой полости и продукцию цитокинов клетками подчелюстных лимфоузлов

А – продукция ИЛ-5 и ИЛ-13 активированными клетками подчелюстных лимфоузлов. Продукцию цитокинов определяли методом ИФА в супернатантах клеток подчелюстных лимфоузлов, активированных 100 мкг/мл ОВА ($n = 8$); *Б* – изменение экспрессии генов в слизистой оболочке носовой полости после интраназального введения комплексов миРНК/пептид, экспрессию оценивали методом количественной ПЦР в образцах назальных смывов ($n = 7$). Представлены медиана \pm межквартильный размах. Статистический анализ проведен с использованием непараметрического критерия Краскелла–Уоллиса. Отличия считались значимыми при $p \leq 0,05$. * – отличается от AP; # – отличается от siMIX.

на 55 % по сравнению с группой сравнения («siMIX»). Также отмечалась тенденция к уменьшению уровня экспрессии *I15* на 38 % ($p = 0,12$). Однако стоит отметить, что комплекс, содержащий миРНК против гена *I133*, не влиял на экспрессию других генов – *I14* и *Ifng* (см. рис. 6Б).

Обсуждение

АР – одно из самых распространенных аллергических заболеваний, которое характеризуется IgE-опосредованной гиперчувствительностью I типа, ассоциированной с повышением уровня Th2-цитокинов [27]. Существующая терапия АР направлена на купирование симптомов и зачастую она не обеспечивает контроль заболевания, что требует создания новых терапевтических стратегий. Детальное изучение патогенеза АР

выявило значимую роль цитокинов, продуцируемых респираторным эпителием, прежде всего ИЛ-33, который, воздействуя на ILC2, значительно усиливает Th2-опосредованное воспаление [28].

Учитывая тот факт, что ИЛ-33 играет важную роль в патогенезе АР, способствуя воспалению респираторного тракта, были спроектированы миРНК против гена *I133* мыши. Несмотря на то, что биоинформационное программное обеспечение позволяет теоретически рассчитывать биологическую активность миРНК, все же необходимо ее экспериментальное подтверждение. В экспериментах *in vitro* в культуре клеток L929 мы показали, что максимальной активностью обладал вариант siIL33-465 (см. рис. 2). Именно этот вариант был использован в экспериментах *in vivo*.

В модели АР у мышей мы осуществили локальное подавление экспрессии гена, кодирующего ИЛ-33, при помощи молекул миРНК в клетках слизистой оболочки носа. При этом миРНК доставлялись в комплексе с пептидом-носителем КК-46. Этот пептид был разработан нами ранее и использован в составе препарата МИР 19[®] для доставки молекул миРНК против SARS-CoV-2 [29, 30]. Мы показали, что интраназальное введение миРНК против гена *I33* в дозе 0,8 мкг/мышь/сут в течение 8 дней привело к снижению экспрессии этого гена на 29 %, дополнительно наблюдалось снижение экспрессии генов других эпителиальных цитокинов: *Tslp* на 39 % и тенденция к снижению экспрессии *I25* на 45 % (см. рис. 4А). По всей видимости, ИЛ-33 способен регулировать экспрессию ИЛ-25 и TSLP. Это отчасти подтверждается исследованиями [31, 32], показавшими способность ИЛ-33 активировать экспрессию мРНК TSLP. В то же время отсутствуют достоверные данные о влиянии ИЛ-33 на экспрессию ИЛ-25. Примечательно, что в группе «Норма» отмечался самый высокий уровень экспрессии *I33* в слизистой оболочке носа (см. рис. 4А). Это может объясняться конститутивной экспрессией данного гена в респираторном эпителии [33], когда в норме *I33* поддерживает базовый иммунный надзор за счет ядерной экспрессии, тогда как при патологии его функциональная активность смещается в сторону секреции, что, по всей видимости, отражается на уровне мРНК [28, 34].

В этом исследовании мы продемонстрировали, что подавление экспрессии *I33* молекулами миРНК в 2 раза уменьшало уровень аллерген-специфических IgG1-антител (см. рис. 4Б) и назальную гиперреактивность (см. рис. 4В), а также воспаление в слизистой оболочке носовой полости (см. рис. 4) и количество слизепродуцирующих бокаловидных клеток в респираторном эпителии (см. рис. 5БВ). При этом не выявлено действия на уровне аллерген-специфических IgE- и IgG2a-антител (см. рис. 4Б), а также на толщину респираторного эпителия (см. рис. 5А).

Сходные результаты были получены многими авторами. Опубликована серия работ, в которых осуществлен нокаут гена, кодирующего ST2 (рецептор ИЛ-33). При индукции у таких мышей экспериментальной бронхиальной астмы (патологии, сходной с АР) наблюдалось значительное уменьшение гиперреактивности дыхательных путей и эозинофильного воспаления в легких [35]. В другом похожем исследовании делеция гена *St2* значительно снизила не только гиперреактивность дыхательных путей и воспаление, но и продукцию слизи респираторным эпителием, а также уровень IgE в сыворотке и Th2-цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13) в бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ). При этом, несмотря на уменьшение концентрации факторов, связанных с фиброзом, не выявлено уменьшения отложения коллагена в дыхательных путях [36]. В нашем исследовании мы также не выявили влияния супрессии *I33* на толщину респираторного эпителия (см. рис. 6А), при этом уменьшалось количество бокаловидных кле-

ток в респираторном эпителии (см. рис. 6Б). Другие исследования [37–42] также подтверждают вывод о том, что дефицит ST2 приводит к значительному (но не полному) снижению гиперчувствительности дыхательных путей, уровня воспалительных реакций в легких (особенно опосредованных эозинофилами), продукции слизи респираторным эпителием, а также уровня IgE и ключевых провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-5, ИЛ-13, ИЛ-33, ГМ-ККФ, TSLP) в сыворотке. Примечательно, что дефицит ST2 неполностью устраняет гиперреактивность дыхательных путей. По всей видимости, отсутствие ИЛ-33-сигнального пути функционально компенсируется альтернативными механизмами, например через активацию TSLP [43].

Опубликована серия работ, в которых осуществлен нокаут непосредственно гена *I33*. В исследованиях [44, 45] показано, что у мышей с дефицитом ИЛ-33, получавших аллерген OVA, инфильтрация респираторного тракта эозинофилами практически отсутствовала, а уровень специфических IgE и IgG1 в сыворотке был ниже, чем у мышей с функциональным геном. В другом исследовании [28] у мышей с нокаутом *I33* индуцировали АР к аллергену амброзии. В результате наблюдалось значительное снижение частоты чихания, уровня общего и специфического IgE-ответа, накопления эозинофилов и базофилов в слизистой оболочке носа, а также продукции Th2-цитокинов клетками лимфатических узлов по сравнению с мышами с функциональным *I33*. Кроме того, гистологический анализ показал, что у мышей с инактивированным *I33* наблюдалось снижение гиперплазии бокаловидных клеток в слизистой оболочке носа. При этом введение экзогенного ИЛ-33 мышам восстанавливало Th2-опосредованные аллергические реакции. В нашем исследовании мы также наблюдали снижение уровня воспаления слизистой оболочки носовой полости (см. рис. 4, 5), IgG1-антител (см. рис. 3Б), количества бокаловидных клеток в респираторном эпителии (см. рис. 5БВ) и продукции ИЛ-13 клетками подчелюстных лимфоузлов (см. рис. 6А) после супрессии гена *I33* молекулами миРНК.

В большинстве вышеуказанных исследований инактивация ИЛ-33/ST2-сигнального пути приводила к уменьшению уровня IgE-антител, в то время как в нашем исследовании подавление экспрессии гена *I33* молекулами миРНК не оказывало такого эффекта (см. рис. 3Б). Возможно, это связано с локальным (а не с системным) действием молекул миРНК. В то же время, как и в работе [37], мы выявили снижение уровня IgG1-антител после подавления экспрессии гена *I33* (см. рис. 3Б). Учитывая, что IgG1-антитела у мышей способны связываться с рецепторами на поверхности базофилов и тучных клеток [46, 47], уменьшение их уровня может объяснять снижение назальной гиперреактивности (см. рис. 3В). Также в большинстве опубликованных исследований инактивация ИЛ-33/ST2-сигнального пути приводила к подавлению продукции ИЛ-5 и ИЛ-13 (но не ИЛ-4). В нашем исследовании мы также наблюдали уменьшение экспрессии гена *I33*

в слизистой оболочке носовой полости и уровня ИЛ-13 в супернатантах клеток подчелюстных лимфоузлов (см. рис. 6А, Б) после подавления экспрессии гена *Il33* молекулами миРНК. При этом мы не выявили значимого снижения экспрессии *Il5* и продукции ИЛ-5; отмечена лишь тенденция к их уменьшению (рис. 6А, Б). Отсутствие значимого снижения уровня ИЛ-5 может быть объяснено частичным подавлением экспрессии *Il33* (на 29 %), в то время как в опубликованных работах осуществлялся полный нокаут гена-мишени. Учитывая тот факт, что ИЛ-13 способен напрямую индуцировать гиперреактивность дыхательных путей и продукцию слизи респираторным эпителием [48], уменьшение его активности при помощи миРНК (против *Il33*) может объяснять снижение назальной гиперреактивности (см. рис. 3В) и доли слизепродуцирующих бокаловидных клеток в слизистой оболочке носа (см. рис. 5БВ).

Нокаут генов, кодирующих ИЛ-33 или его рецептор, полностью инактивирует сигнальный путь этого цитокина, однако опубликовано несколько работ, в которых осуществляется частичное подавление сигнального пути ИЛ-33/ST2 при помощи моноклональных антител (МкАт) или растворимого рецептора sST2. В работе [49] показано, что внутрибрюшинное введение МкАт против ИЛ-33 мышам до сенсибилизации к аллергену значительно снижало продукцию IgE, количество эозинофилов и лимфоцитов, а также уровни ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13 в БАЛ.

Гистологическое исследование показало, что анти-ИЛ-33-антитела значительно подавляли эозинофильное воспаление легких и гиперсекрецию слизи. В другом исследовании [50] у мышей блокировали ИЛ-33 путем внутрибрюшинного введения sST2 во время их сенсибилизации к аллергену клещей домашней пыли, что приводило к снижению содержания эозинофилов и лимфоцитов в БАЛ, а также уровня специфических IgE и IgG1 в сыворотке крови. В нашей работе мы также наблюдали сходные эффекты от временного подавления экспрессии *Il33* молекулами миРНК: уменьшалась выраженность воспаления респираторного тракта (см. рис. 4), снижалось количество слизепродуцирующих бокаловидных клеток (см. рис. 5БВ), а также продукция ИЛ-13 (но не ИЛ-4 и ИЛ-5) (см. рис. 6А) и сывороточных IgG1 (но не IgE) (см. рис. 3Б). В работе [51] использовали МкАт к ИЛ-33 на модели АР у мышей, индуцированного ОВА. Подавление продукции цитокина привело к уменьшению назальной гиперреактивности, уменьшению раздражения кожи вокруг носа, снижению эозинофильной инфильтрации носовой полости и уровней ИЛ-5 и ИЛ-13 в БАЛ. В нашем исследовании также наблюдалось снижение назальной гиперреактивности и воспаления слизистой оболочки слизистой оболочки носовой полости (см. рис. 3В, 4 и 5), а также снижение уровня экспрессии *Il13* в слизистой оболочке носовой полости и продукции ИЛ-13 в клетках подчелюстных лимфоузлов (см. рис. 6А, Б).

Стоит отметить, что как МкАт, так и sST2 вводили экспериментальным животным системно (внутрибрю-

шинно), в то время как в данной работе осуществлялось локальное подавление экспрессии *Il33* в слизистой оболочке носовой полости путем интраназального введения миРНК. В нашем предыдущем исследовании [52] мы также подавляли экспрессию гена *Il33* при помощи молекул миРНК, вводимых интраназально мышам с экспериментальной бронхиальной астмой, осложненной инфекцией респираторно-синцитиальным вирусом. В результате отмечалось уменьшение уровня воспаления в респираторном тракте, в том числе опосредованного эозинофилами, гиперплазии бокаловидных клеток, а также снижение уровня экспрессии *Il5* и *Il13* в легких и уровня IgG1 в сыворотке. В совокупности эти результаты свидетельствуют о том, что локального подавления экспрессии *Il33* молекулами миРНК достаточно для нивелирования большинства проявлений АР, а РНКи представляет собой перспективный подход для разработки терапевтических средств, направленных на подавление экспрессии патогенетически значимых генов.

Вероятный механизм снижения симптомов АР связан с влиянием молекул миРНК на каскад ИЛ-33/ILC2/ИЛ-13. ILC2 играют ключевую роль в развитии воспаления Th2-типа при таких заболеваниях, как АР, хронический риносинусит с полипами и астма [24]. Эти клетки экспрессируют рецептор к ИЛ-33, а их активация под его действием приводит к выработке ИЛ-5 и ИЛ-13 [53]. Последний способствует синтезу IgE и IgG1, усиливает воспаление, гиперреактивность дыхательных путей и продукцию слизи. Подавление экспрессии *Il33* миРНК, вероятно, нарушает этот каскад, что подтверждается снижением уровня экспрессии *Il13* в слизистой носа и уменьшением секреции ИЛ-13 клетками лимфоузлов в эксперименте (см. рис. 6А, Б). Кроме того, в патогенезе АР могут участвовать атипичные Th2-клетки, которые под действием ИЛ-33 продуцируют ИЛ-5 и ИЛ-13, но не ИЛ-4 [54]. Такие клетки обнаруживаются в дыхательных путях после интраназального введения ИЛ-33 [55], что согласуется с наблюдаемым снижением *Il13* и тенденцией к снижению уровня экспрессии *Il5* в назальной слизистой (см. рис. 6Б). Еще один важный аспект – влияние ИЛ-33 на тучные клетки, экспрессирующие его рецептор. Стимуляция этим цитокином усиливает их дегрануляцию [56], поэтому подавление экспрессии *Il33* с помощью миРНК может снизить гиперреактивность дыхательных путей. Это подтверждается экспериментальными данными, где у мышей, получавших миРНК, отмечалось уменьшение назальной гиперреактивности (см. рис. 3В).

Таким образом, вероятно, миРНК-опосредованное супрессирование *Il33* нарушает несколько звеньев патогенеза АР: снижает активацию ILC2 и продукцию ИЛ-13, модулирует активность атипичных Th2-клеток и уменьшает дегрануляцию тучных клеток. В совокупности эти эффекты способствуют ослаблению симптомов АР.

Заключение

В итоге было экспериментально подтверждено, что миРНК против гена *Il33* подавляет экспрессию целевого

гена как *in vitro*, так и *in vivo*. Применение миРНК *in vivo* в комплексе с пептидом-носителем КК-46 привело к снижению экспрессии *IL33* на 29 %, что оказало значимое влияние на проявления АР. Важно отметить, что этот позитивный эффект был достигнут путем локального интраназального введения миРНК, что подтвер-

ждает перспективность РНКи как метода подавления экспрессии патогенетически значимых генов. Таким образом, ингибирование ИЛ-33/ИЛС2/ИЛ-13-каскада с помощью миРНК представляет собой эффективную стратегию контроля Th2-воспаления и связанных с ним симптомов АР.

■ Литература

- Bousquet J., Anto J.M., Bachert C., Baiardini I., Bosnic-Anticevich S., Canonica G.W., Melén E., Palomares O., Scadding G.K., Togias A., Toppila-Salmi S. Allergic rhinitis. *Nat. Rev. Dis Primers*. 2020; 6 (1): 1–17. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00227-0>
- Nur Husna S.M., Tan H.T.T., Md Shukri N., Mohd Ashari N.S., Wong, K.K. Allergic rhinitis: A clinical and pathophysiological overview. *Front. Med.* 2022; 1–10. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.874114>
- Schuler Iv., C.F., Montejo J.M. Allergic rhinitis in children and adolescents. *Pediatr. Clin. N. Am.* 2019; 66: 981–93. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2019.06.004>
- Курбачева О.М., Польнер С.А., Смирнов Д.С. Аллергический ринит: вечная проблема и ее современное решение. Медицинский Совет. 2015; 3: 84–91. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2015-3-84-91>
- Sharma K., Akre S., Chakole S., Wanjari, M.B. Allergic Rhinitis and Treatment Modalities: A Review of Literature. *Cureus*. 2022; 14 (8): 1–5. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.28501>
- Ушакова Д.В., Никонов Е.Л. Клиническая эффективность аллергенспецифической иммунотерапии водно-солевыми экстрактами и адьювантными аллергенами при atopической бронхиальной астме с бытовой сенсибилизацией. Терапевтический архив. 2017; 89 (12): 43–50. DOI: <https://doi.org/10.17116/terarkh2017891243-50>
- Durham S.R., Shamji M.H. Allergen immunotherapy: past, present and future. *Nat. Rev. Immunol.* 2023; 23 (5): 317–28. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41577-022-00786-1>
- Eifan A.O., Durham S.R. Pathogenesis of rhinitis. *Clin. Exp. Allergy*. 2016; 46: 1139–51. DOI: <https://doi.org/10.1111/cea.12780>
- He Y., Chen Y., Xu S., Luo Y., Qin F., Hu W. Pathogenesis and Key Cells in Allergic Rhinitis. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2025; 186: 418–29. DOI: <https://doi.org/10.1159/000541666>
- Wang J., Zhou Y., Zhang H., Hu L., Liu J., Wang L., Wang T., Zhang H., Cong L., Wang, Q. Pathogenesis of allergic diseases and implications for therapeutic interventions. *Signal. Transduct. Target. Ther.* 2023; 8 (138): 1–30. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01344-4>
- Nur Husna S.M., Tan H. T.T., Md Shukri N., Mohd Ashari N.S., Wong, K.K. Nasal Epithelial Barrier Integrity and Tight Junctions Disruption in Allergic Rhinitis: Overview and Pathogenic Insights. *Front Immunol.* 2021; 12: 1–12. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.663626>
- Gu S., Wang R., Zhang W., Wen C., Chen C., Liu S., Lei Q., Zhang P., Zeng S. The production, function, and clinical applications of IL-33 in type 2 inflammation-related respiratory diseases. *Front Immunol.* 2024; 1–20. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1436437>
- Stanbery A.G., Smita S., von Moltke J., Tait Wojno E.D., Ziegler S.F. TSLP, IL-33, and IL-25: Not just for allergy and helminth infection. *J Allergy Clin Immunol.* 2022; 150 (6): 1302–13. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.07.003>
- Cayrol C., Girard J.P. IL-33: An alarmin cytokine with crucial roles in innate immunity, inflammation and allergy. *Curr. Opin Immunol.* 2014; 31: 31–7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.coi.2014.09.004>
- Olguín-Martínez E., Muñoz-Paleta O., Ruiz-Medina B.E., Ramos-Balderas J.L., Licona-Limón I., Licona-Limón P. IL-33 and the PKA pathway regulate ILC2 populations expressing IL-9 and ST2. *Front. Immunol.* 2022; 13: 1–12. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.787713>
- Trivedi S., Labuz D., Deering-Rice C.E., Kim C.U., Christensen H., Aamodt S., Huecksteadt T., Sanders K., Warren K.J. IL-33 induces NF-κB activation in ILC2 that can be suppressed by *in vivo* and *ex vivo* 17β-estradiol. *Front. Allergy.* 2022; 1–16. DOI: <https://doi.org/10.3389/falgy.2022.1062412>
- Liew F.Y., Girard J.P., Turnquist H.R. Interleukin-33 in health and disease. *Nat. Rev. Immunol.* 2016; 16 (11): 676–89. DOI: <https://doi.org/10.1038/nri.2016.95>
- Kamijo S., Takeda H., Tokura T., Suzuki M., Inui K., Hara M., Matsuda H., Matsuda A., Oboki K., Ohno T., Saito H., Nakae S., Sudo K., Suto H., Ichikawa S., Ogawa H., Okumura K., Takai T. IL-33-mediated innate response and adaptive immune cells contribute to maximum responses of protease allergen-induced allergic airway inflammation. *The J. Immunol.* 2013; 190 (9): 4489–99. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1201212>
- Ham J., Shin J.W., Ko B.C., Kim H.Y. Targeting the epithelium-derived innate cytokines: From bench to bedside. *Immune Netw.* 2022; 22 (1): 1–26. DOI: <https://doi.org/10.4110/in.2022.22.e11>
- Wilson R.C., Doudna, J.A. Molecular mechanisms of RNA interference. *Annu. Rev. Biophys.* 2013; 42 (1): 217–39. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-biophys-083012-130404>
- Shilovskiy I.P., Eroshkina D.V., Babakhin A.A., Khaitov M.R. Anticytokine therapy of allergic asthma. *Mol. Biol. (Mosk).* 2017; 51 (1): 1–13. DOI: <https://doi.org/10.7868/S0026898416060197>
- Lu Z.J., Mathews D.H. OligoWalk: an online siRNA design tool utilizing hybridization thermodynamics. *Nucleic. Acids. Res.* 2008; 36: 104–8. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gkn250>
- Khaitov M., Nikonova A., Shilovskiy I., Kozhikhova K., Kofidi I., Vishnyakova L., Nikolskii A., Gatteringer P., Kovchina V., Barvinskaja E., Yumashev K., Smirnov V., Merle A., Kozlov I., Shatilov A., Timofeeva A., Andreev S., Koloskova O., Kuznetsova N., Vasina D., Nikiforova M., Rybalkin S., Sergeev I., Trofimov D., Martynov A., Berzin I., Gushchin V., Kovalchuk A., Borisevich S., Valenta R., Khaitov R., Skvortsova V. Silencing of SARS-CoV-2 with modified siRNA-peptide dendrimer formulation. *Allergy.* 2021; 76 (9): 2840–54. DOI: <https://doi.org/10.1111/all.14850>
- Шиловский И.П., Барвинская Е.Д., Каганова М.М., Ковчина В.И., Юмашев К.В., Корнеев А.В., Никольский А.А., Вишнякова Л.И., Брылина В.Е., Русак Т.Е., Курбачева О.М., Дынева М.Е., Петухова О.А., Гудима Г.О., Кудлай Д.А., Хаитов М.Р. Модель аллергического ринита у мышей, имитирующая основные проявления патологии человека. Иммунология. 2022; 43 (6): 654–72. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2022-43-6-654-672>
- Köse Ş., Tatlı Kış T., Diniz G., Akbulut İ., Göl Serin B., Yılmaz C., Özyazıcı M., Arıcı M., Yurdasiper A., Yılmaz O. A new experimental allergic rhinitis model in mice. *J. Dr. Behcet. Uz. Child. Hosp.* 2021; 11 (3): 233–9. DOI: <https://doi.org/10.5222/buchd.2021.86658>
- Gatta A.K., Hariharapura R.C., Udupa N., Reddy M.S., Josyula V.R. Strategies for improving the specificity of siRNAs for enhanced therapeutic potential. *Expert Opin. Drug. Discov.* 2018; 1–18. DOI: <https://doi.org/10.1080/17460441.2018.1480607>
- Wise S.K., Lin S.Y., Toskala E. International consensus statement on allergy and rhinology: allergic rhinitis—executive summary. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2018; 8 (2): 85–107. DOI: <https://doi.org/10.1002/alr.22070>
- Haenuki Y., Matsushita K., Futatsugi-Yumikura S., Ishii K. J., Kawagoe T., Imoto Y., Fujieda S., Yasuda M., Hisa Y., Akira S., Nakanishi K., Yoshimoto, T. A critical role of IL-33 in experimental allergic rhinitis. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2012; 130 (1): 184–94. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.02.013>
- Хаитов М.Р., Никонова А.А., Шиловский И.П., Кожихова К.В., Кофиади И.А., Гудима Г.О., Вишнякова Л.И., Никольский А.А., Ковчина В.И., Тимофеевич Е.Д., Юмашев К.В., Смирнов В.В., Маерле А.В., Козлов И.Б., Шатилов А.А., Шатилова А.В., Андреев С.М., Колоскова О.О., Кузнецова Н.А., Васина Д.В., Никифорова М.А., Рыбалкин С.П., Сергеев И.В., Трофимов Д.Ю., Мартынов А.И., Берзин И.А., Гушчин В.А., Ковальчук А.В., Борисевич С.В., Скворцова В.И. МИР 19® – первый в мире специфический противовирусный препарат для лечения COVID-19: разработка и доклиничес-

кие исследования. Иммунология. 2023; 44 (3): 270–90. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2023-44-3-270-290>

30. Хаитов М.Р., Никонова А.А., Кофиади И.А., Шиловский И.П., Смирнов В.В., Елисютина О.Г., Гудима Г.О., Маерле А.В., Шагилов А.А., Шатилова А.В., Андреев С.М., Сергеев И.В., Трофимов Д.Ю., Латышева Т.В., Ильина Н.И., Мартынов А.И., Рабдано С.О., Рузанова Э.А., Савельев Н.С., Плетюхина Ю.В. Сафи А.С., Ратников В.А., Горелов В.П., Кашенко В.А., Кучеренко Н.Г., Умарова И.А., Москалева С.С., Фабричников С.В., Зуев О.В., Павлов Н.Б., Крючко Д.С., Берзин И.А., Горячев Д.В., Меркулов В.А., Шипулин Г.А., Юдин С.М., Трухин В.П., Валента Р., Скворцова В.И. Результаты I и II фазы клинических исследований препарата МИР 19®. Иммунология. 2023; 44 (3): 291–316. DOI: <https://doi.org/10.33029/1816-2134-2023-44-3-291-316>

31. Murakami-Satsutani N., Ito T., Nakanishi T., Inagaki N., Tanaka A., Thi P., Kibata K., Inaba M., Nomura S. IL-33 promotes the induction and maintenance of Th2 immune responses by enhancing the function of OX40 ligand. *Allergol Int.* 2014; 63: 443–55. DOI: <https://doi.org/10.2332/allergolint.13-OA-0672>

32. Sorobetea D., Svensson-Frej M., Grecis, R. Immunity to gastrointestinal nematode infections. *Mucosal Immunol.* Nature Publishing Group. 2018; 11 (2): 304–15. DOI: <https://doi.org/10.1038/mi.2017.113>

33. Mousson C., Ortega N., Girard J.P. The IL-1-like cytokine IL-33 is constitutively expressed in the nucleus of endothelial cells and epithelial cells *in vivo*: A novel “Alarmin”? *PLoS One.* 2008; 3 (10): 1–8. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0003331>

34. Nakanishi W., Yamaguchi S., Matsuda A., Suzukawa M., Shibui A., Nambu A., Kondo K., Suto H., Saito H., Matsumoto K., Yamasoba T., Nakae S. IL-33, but not IL-25, is crucial for the development of house dust mite antigen-induced allergic rhinitis. *PLoS One.* 2013; 8 (10): 1–8. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0078099>

35. Magat J. M., Thomas J. L., Dumouchel J. P., Murray F., Li W. X., Li J. Endogenous IL-33 and its autoamplification of IL-33/ST2 pathway play an important role in asthma. *J. Immunol.* 2020; 204 (6): 1592–97. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1900690>

36. An G., Wang W., Zhang X., Huang Q., Li Q., Chen S., Du X., Corrigan C.J., Huang K., Wang W., Chen Y., Ying S. Combined blockade of IL-25, IL-33 and TSLP mediates amplified inhibition of airway inflammation and remodelling in a murine model of asthma. *Respirology.* 2020; 25 (6): 603–12. DOI: <https://doi.org/10.1111/resp.13711>

37. Chu D.K., Llop-Guevara A., Walker T.D., Flader K., Goncharova S., Boudreau J.E., Jordana M. IL-33, but not thymic stromal lymphopoietin or IL-25, is central to mite and peanut allergic sensitization. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 131 (1): 187–200. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.08.002>

38. Barlow J. L., Peel S., Fox J., Panova V., Hardman C. S., Camelo A., Bucks C., Wu X., Kane C.M., Neill D.R., Flynn R.J., Sayers I., Hall I.P., McKenzie A. N. J. IL-33 is more potent than IL-25 in provoking IL-13-producing nuocytes (type 2 innate lymphoid cells) and airway contraction. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 132 (4): 933–41. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.05.012>

39. Saglani S., Lui S., Ullmann N., Campbell G. A., Sherburn R. T., Mathie S. A., Denney L., Bossley C.J., Oates T., Walker S., Bush A., Lloyd, C. M. IL-33 promotes airway remodeling in pediatric patients with severe steroid-resistant asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 132 (3): 676–85. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.04.012>

40. Zoltowska A.M., Lei Y., Fuchs B., Rask C., Adner M., Nilsson G.P. The interleukin-33 receptor ST2 is important for the development of peripheral airway hyperresponsiveness and inflammation in a house dust mite mouse model of asthma. *Clin. Exp. Allergy.* 2016; 46 (3): 479–90. DOI: <https://doi.org/10.1111/cea.12683>

41. Iijima K., Kobayashi T., Hara K., Kephart G. M., Ziegler S. F., McKenzie A. N., Kita H. IL-33 and thymic stromal lymphopoietin mediate immune pathology in response to chronic airborne allergen exposure. *J. Immunol.* 2014; 193 (4): 1549–59. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1302984>

42. Coyle A. J., Lloyd C., Tian J., Nguyen T., Eriksson C., Wang L., Ottoson P., Persson P., Delaney T., Lehar S., Lin S., Poisson L., Meisel C., Kamradt T., Bjerke T., Levinson D., Carlos Gutierrez-Ramos J. Crucial role of the interleukin 1 receptor family member T1/ST2 in T helper cell type 2-mediated lung mucosal immune responses. *J. Exp. Med.* 1999; 190 (7): 895–902. DOI: <https://doi.org/10.1084/jem.190.7.895>

43. Verma M., Liu S., Michalec L., Sripathi A., Gorska M.M., Alam R. Experimental asthma persists in IL-33 receptor knockout mice because

of the emergence of thymic stromal lymphopoietin-driven IL-9+ and IL-13+ type 2 innate lymphoid cell subpopulations. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018; 142 (3): 793–803. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.10.020>

44. Kamijo S., Takeda H., Tokura T., Suzuki M., Inui K., Hara M., Matsuda H., Matsuda A., Oboki K., Ohno T., Saito H., Nakae S., Sudo K., Suto H., Ichikawa S., Ogawa H., Okumura K., Takai T. IL-33-mediated innate response and adaptive immune cells contribute to maximum responses of protease allergen-induced allergic airway inflammation. *J. Immunol.* 2013; 190 (9): 4489–99. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1201212>

45. Oboki K., Ohno T., Kajiwara N., Arae K., Morita H., Ishii A., Nambu A., Abe T., Kiyonari H., Matsumoto K., Sudo K., Okumura K., Saito H., Nakae S. IL-33 is a crucial amplifier of innate rather than acquired immunity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010; 107 (43): 18581–86. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1003059107>

46. Beutier H., Gillis C. M., Iannascoli B., Godon O., England P., Sibillano R., Reber L.L., Galli S.J., Cragg M.S., Rooijen N.V., Mancardi D.A., Bruhns P., Jönsson, F. IgG subclasses determine pathways of anaphylaxis in mice. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 139 (1): 269–80. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.03.028>

47. Miyajima I., Dombrowicz D., Martin T.R., Ravetch J.V., Kinnet J.P., Galli, S.J. Systemic anaphylaxis in the mouse can be mediated largely through IgG1 and Fc RIII assessment of the cardiopulmonary changes, mast cell degranulation, and death associated with active or IgE- or IgG1-dependent passive anaphylaxis. *J. Clin. Invest.* 1997; 99 (5): 901–14. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI119255>

48. Kuperman D.A., Huang X., Koth L.L., Chang G.H., Dolganov G.M., Zhu Z., Elias J.A., Sheppard D., Erle D.J. Direct effects of interleukin-13 on epithelial cells cause airway hyperreactivity and mucus overproduction in asthma. *Nat. Med.* 2002; 8 (8): 885–9. DOI: <https://doi.org/10.1038/nm734>

49. Liu X., Li M., Wu Y., Zhou Y., Zeng L., Huang T. Anti-IL-33 antibody treatment inhibits airway inflammation in a murine model of allergic asthma. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2009; 386 (1): 181–5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2009.06.008>

50. Willart M.A.M., Deswarte K., Pouliot P., Braun H., Beyaert R., Lambrecht B. N., Hammad, H. Interleukin-1 α controls allergic sensitization to inhaled house dust mite via the epithelial release of GM-CSF and IL-33. *J. Exp. Med.* 2012; 209 (8): 1505–17. DOI: <https://doi.org/10.1084/jem.20112691>

51. Kim Y.H., Yang T.Y., Park C.S., Ahn S.H., Son B.K., Kim J.H., Lim D.H., Jang T. Y. Anti-IL-33 antibody has a therapeutic effect in a murine model of allergic rhinitis. *Allergy.* 2012; 67 (2): 183–90. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2011.02735.x>

52. Nikonova A., Shilovskiy I., Galitskaya M., Sokolova A., Sundukova M., Dmitrieva-Posocco O., Mitin A., Komogorova V., Litvina M., Sharova N., Zhernov Y., Kudlay D., Dvornikov A., Kurbacheva O., Khaitov R., Khaitov M. Respiratory syncytial virus upregulates IL-33 expression in mouse model of virus-induced inflammation exacerbation in OVA-sensitized mice and in asthmatic subjects. *Cytokine.* 2021; 138: 1–10. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2020.155349>

53. Cayrol C., Girard J.P. Interleukin-33 (IL-33): A critical review of its biology and the mechanisms involved in its release as a potent extracellular cytokine. *Cytokine.* 2022; 156: 1–15. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2022.155891>

54. Kurowska-Stolarska M., Kewin P., Murphy G., Russo R. C., Stolarski B., Couto Garcia C., Komai-Koma M., Pitman N., Li Y., Niedbala W., McKenzie N.J., Teixeira M.M., Liew F.Y., Xu D. IL-33 induces antigen-specific IL-5 T cells and promotes allergic-induced airway inflammation independent of IL-4. *J. Immunol.* 2008; 181 (7): 4780–90. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.181.7.4780>

55. Louten J., Rankin A.L., Li Y., Murphy E.E., Beaumont M., Moon C., Bourne P., McClanahan T.K., Pflanz S., de Waal Malefyt R. Endogenous IL-33 enhances Th2 cytokine production and T-cell responses during allergic airway inflammation. *Int. Immunol.* 2011; 23 (5): 307–15. DOI: <https://doi.org/10.1093/intimm/dxr006>

56. Ro M. J., Lee A. J., Kim, J. H. 5- β -12-Lipoxygenase-linked cascade contributes to the IL-33-induced synthesis of IL-13 in mast cells, thus promoting asthma development. *Allergy.* 2018; 73 (2): 350–60. DOI: <https://doi.org/10.1111/all.1329444>

■ References

- Bousquet J., Anto J.M., Bachert C., Baiardini I., Bosnic-Anticevich S., Canonica G.W., Melén E., Palomares O., Scadding G.K., Togias A., Toppila-Salmi S. Allergic rhinitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2020; 6 (1): 1–17. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00227-0>
- Nur Husna S.M., Tan H.T.T., Md Shukri N., Mohd Ashari N.S., Wong, K.K. Allergic rhinitis: A clinical and pathophysiological overview. *Front Med*. 2022; 1–10. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.874114>
- Schuler Iv., C.F., Montejo J.M. Allergic rhinitis in children and adolescents. *Pediatr Clin N Am*. 2019; 66: 981–93. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2019.06.004>
- Kurbacheva O.M., Polner S.A., Smirnov D.S. Allergic rhinitis. Perpetual problem and current solutions. *Meditinskii sovet = Medical Council*. 2015; (3): 84–91. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2015-3-84-91> (in Russian)
- Sharma K., Akre S., Chakole S., Wanjari, M.B. Allergic rhinitis and treatment modalities: A review of literature. *Cureus*. 2022; 14 (8): 1–5. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.28501>
- Ushakova D.V., Nikonov E.L. The clinical efficacy of allergen-specific immunotherapy with water-salt extracts and adjuvant allergens for atopic asthma with household sensitization. *Therapeutic Archive*. 2017; 89 (12): 43–50. DOI: <https://doi.org/10.17116/terarkh2017891243-50> (in Russian)
- Durham S.R., Shamji M.H. Allergen immunotherapy: past, present and future. *Nat Rev Immunol*. 2023; 23 (5): 317–28. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41577-022-00786-1>
- Eifan A.O., Durham S.R. Pathogenesis of rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2016; 46: 1139–51. DOI: <https://doi.org/10.1111/cea.12780>
- He Y., Chen Y., Xu S., Luo Y., Qin F., Hu W. Pathogenesis and key cells in allergic rhinitis. *Int Arch Allergy Immunol*. 2025; 186: 418–29. DOI: <https://doi.org/10.1159/000541666>
- Wang J., Zhou Y., Zhang H., Hu L., Liu J., Wang L., Wang T., Zhang H., Cong L., Wang, Q. Pathogenesis of allergic diseases and implications for therapeutic interventions. *Signal Transduct Target Ther*. 2023; 8 (138): 1–30. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01344-4>
- Nur Husna S.M., Tan H.T.T., Md Shukri N., Mohd Ashari N.S., Wong K.K. Nasal epithelial barrier integrity and tight junctions disruption in allergic rhinitis: overview and pathogenic insights. *Front Immunol*. 2021; 12: 1–12. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.663626>
- Gu S., Wang R., Zhang W., Wen C., Chen C., Liu S., Lei Q., Zhang P., Zeng S. The production, function, and clinical applications of IL-33 in type 2 inflammation-related respiratory diseases. *Front Immunol*. 2024; 1–20. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1436437>
- Stanbery A.G., Smita S., von Moltke J., Tait Wojno E.D., Ziegler S.F. TSLP, IL-33, and IL-25: Not just for allergy and helminth infection. *J Allergy Clin Immunol*. 2022; 150 (6): 1302–13. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.07.003>
- Cayrol C., Girard J.P. IL-33: An alarmin cytokine with crucial roles in innate immunity, inflammation and allergy. *Curr Opin Immunol*. 2014; 31: 31–7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.coi.2014.09.004>
- Olguin-Martinez E., Muñoz-Paletta O., Ruiz-Medina B.E., Ramos-Balderas J.L., Licona-Limón I., Licona-Limón P. IL-33 and the PKA Pathway Regulate ILC2 Populations expressing IL-9 and ST2. *Front Immunol*. 2022; 13: 1–12. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.787713>
- Trivedi S., Labuz D., Deering-Rice C.E., Kim C.U., Christensen H., Aamodt S., Huecksteadt T., Sanders K., Warren K.J. IL-33 induces NF-κB activation in ILC2 that can be suppressed by *in vivo* and *ex vivo* 17β-estradiol. *Front Allergy*. 2022; 1–16. DOI: <https://doi.org/10.3389/falgy.2022.1062412>
- Liew F.Y., Girard J.P., Turnquist H.R. Interleukin-33 in health and disease. *Nat Rev Immunol*. 2016; 16 (11): 676–89. DOI: <https://doi.org/10.1038/nri.2016.95>
- Kamijo S., Takeda H., Tokura T., Suzuki M., Inui K., Hara M., Matsuda H., Matsuda A., Oboki K., Ohno T., Saito H., Nakae S., Sudo K., Suto H., Ichikawa S., Ogawa H., Okumura K., Takai T. IL-33-mediated innate response and adaptive immune cells contribute to maximum responses of protease allergen-induced allergic airway inflammation. *The J Immunol*. 2013; 190 (9): 4489–99. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1201212>
- Ham J., Shin J.W., Ko B.C., Kim H.Y. Targeting the epithelium-derived innate cytokines: From bench to bedside. *Immune Netw*. 2022; 22 (1): 1–26. DOI: <https://doi.org/10.4110/in.2022.22.e11>
- Wilson R.C., Doudna J.A. Molecular mechanisms of RNA interference. *Annu Rev Biophys*. 2013; 42 (1): 217–39. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-biophys-083012-130404>
- Shilovskiy I.P., Eroshkina D.V., Babakhin A.A., Khaitov M.R. Anticytokine therapy of allergic asthma. *Mol Biol (Mosk)*. 2017; 51 (1): 1–13. DOI: <https://doi.org/10.7868/S0026898416060197>
- Lu Z.J., Mathews D.H. OligoWalk: an online siRNA design tool utilizing hybridization thermodynamics. *Nucleic Acids Res*. 2008; 36: 104–8. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gkn250>
- Khaitov M., Nikonova A., Shilovskiy I., Kozhikhova K., Kofiadi I., Vishnyakova L., Nikolskii A., Gattinger P., Kovchina V., Barvinskaia E., Yumashev K., Smirnov V., Merle A., Kozlov I., Shatilov A., Timofeeva A., Andreev S., Koloskova O., Kuznetsova N., Vasina D., Nikiforova M., Rybalkin S., Sergeev I., Trofimov D., Martynov A., Berzin I., Gushchin V., Kovalchuk A., Borisevich S., Valenta R., Khaitov R., Skvortsova V. Silencing of SARS-CoV-2 with modified siRNA-peptide dendrimer formulation. *Allergy*. 2021; 76 (9): 2840–54. DOI: <https://doi.org/10.1111/all.14850/>
- Shilovskiy I.P., Barvinskaia E.D., Kaganova M.M., Kovchina V.I., Yumashev K.V., Korneev A.V., Nikolskii A.A., Vishnyakova L.I., Brylina V.E., Rusak T.E., Kurbachova O.M., Dyneva M.E., Petukhova O.A., Gudima G.O., Kudlay D.A., Khaitov M.R. Reproduction of clinical and pathophysiological signs of allergic rhinitis on mouse model mimicking human pathology. *Immunologiya*. 2022; 43 (6): 654–72. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2022-43-6-654-672> (in Russian)
- Köse Ş., Tatlı Kış T., Diniz G., Akbulut İ., Göl Serin B., Yılmaz C., Özyazıcı M., Arıcı M., Yurdasiper A., Yılmaz O. A New experimental allergic rhinitis model in mice. *J Dr Behcet Uz Child Hosp*. 2021; 11 (3): 233–9. DOI: <https://doi.org/10.5222/buchd2021.86658>
- Gatta A.K., Hariharapura R.C., Udupa N., Reddy M.S., Josyula V.R. Strategies for improving the specificity of siRNAs for enhanced therapeutic potential. *Expert Opin Drug Discov*. 2018; 1–18. DOI: <https://doi.org/10.1080/17460441.2018.1480607>
- Wise S. K., Lin S. Y., Toskala E. International consensus statement on allergy and rhinology: allergic rhinitis – executive summary. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2018; 8 (2): 85–107. DOI: <https://doi.org/10.1002/alr.22070>
- Haenuki Y., Matsushita K., Futatsugi-Yumikura S., Ishii K. J., Kawagoe T., Imoto Y., Fujieda S., Yasuda M., Hisa Y., Akira S., Nakanishi K., Yoshimoto, T. A critical role of IL-33 in experimental allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 130 (1): 184–94. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.02.013>
- Khaitov M.R., Nikonova A.A., Shilovskiy I.P., Kozhikhova K.V., Kofiadi I.A., Gudima G.O., Vishnyakova L.I., Nikolskii A.A., Kovchina V.I., Timotievich E.D., Yumashev K.V., Smirnov V.V., Maerle A.V., Kozlov I.B., Shatilov A.A., Shatilova A.V., Andreev S.M., Koloskova O.O., Kuznetsova N.A., Vasina D.V., Nikiforova M.A., Rybalkin S.P., Sergeev I.V., Trofimov D.Y., Martynov A.I., Berzin I.A., Gushchin V.A., Kovalchuk A.V., Borisevich S.V., Skvortsova V.I. MIR 19[®] – world first specific antiviral drug for COVID-19 treatment. Development and pre-clinical studies. *Immunologiya*. 2023; 44 (3): 270–90. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2023-44-3-270-290> (in Russian)
- Khaitov M.R., Nikonova A.A., Kofiadi I.A., Shilovskiy I.P., Smirnov V.V., Elisyutina O.G., Gudima G.O., Maerle A.V., Shatilov A.A., Shatilova A.V., Andreev S.M., Sergeev I.V., Trofimov D.Yu., Latysheva T.V., Ilyina N.I., Martynov A.I., Rabdano S.O., Ruzanova E.A., Savelyev N.S., Pletyukhina Yu.V., Safi A.S., Ratnikov V.A., Gorelov V.P., Kashchenko V.A., Kucherenko N.G., Umarova I.A., Moskalova S.S., Fabrichnikov S.V., Zuev O.V., Pavlov N.B., Kryuchko D.S., Berzin I.A., Goryachev D.V., Merkulov V.A., Shipulin G.A., Yudin S.M., Trukhin V.P., Valenta R., Skvortsova V.I. Results of clinical trials phases I and II of MIR 19[®]. *Immunologiya*. 2023; 44 (3): 291–316. DOI: <https://doi.org/10.33029/1816-2134-2023-44-3-291-316> (in Russian)
- Murakami-Satsutani N., Ito T., Nakanishi T., Inagaki N., Tanaka A., Thi P., Kibata K., Inaba M., Nomura, S. IL-33 promotes the induction and maintenance of Th2 immune responses by enhancing the function of OX40 ligand. *Allergol Int*. 2014; 63: 443–55. DOI: <https://doi.org/10.2332/allergolint.13-OA-0672>
- Sorobetea D., Svensson-Frej M., Grecis R. Immunity to gastrointestinal nematode infections. *Mucosal Immunol*. Nature Publishing Group. 2018; 11 (2): 304–15. DOI: <https://doi.org/10.1038/mi.2017.113>

33. Moussion C., Ortega N., Girard J.P. The IL-1-like cytokine IL-33 is constitutively expressed in the nucleus of endothelial cells and epithelial cells *in vivo*: A novel "Alarmin"? PLoS One. 2008; 3 (10): 1–8. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0003331>
34. Nakanishi W., Yamaguchi S., Matsuda A., Suzukawa M., Shibui A., Nambu A., Kondo K., Suto H., Saito H., Matsumoto K., Yamasoba T., Nakae S. IL-33, but not IL-25, is crucial for the development of house dust mite antigen-induced allergic rhinitis. PLoS One. 2013; 8 (10): 1–8. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0078099>
35. Magat J.M., Thomas J.L., Dumouchel J.P., Murray F., Li W.X., Li J. Endogenous IL-33 and its autoamplification of IL-33/ST2 pathway play an important role in asthma. J Immunol. 2020; 204 (6): 1592–97. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1900690>
36. An G., Wang W., Zhang X., Huang Q., Li Q., Chen S., Du X., Corrigan C.J., Huang K., Wang W., Chen Y., Ying S. Combined blockade of IL-25, IL-33 and TSLP mediates amplified inhibition of airway inflammation and remodelling in a murine model of asthma. Respirology. 2020; 25 (6): 603–12. DOI: <https://doi.org/10.1111/resp.13711>
37. Chu D.K., Llop-Guevara A., Walker T.D., Flader K., Goncharova S., Boudreau J. E., Jordana M. IL-33, but not thymic stromal lymphopoietin or IL-25, is central to mite and peanut allergic sensitization. J Allergy Clin Immunol. 2013; 131 (1): 187–200. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.08.002>
38. Barlow J.L., Peel S., Fox J., Panova V., Hardman C.S., Camelo A., Bucks C., Wu X., Kane C.M., Neill D.R., Flynn R.J., Sayers I., Hall I.P., McKenzie A.N.J. IL-33 is more potent than IL-25 in provoking IL-13-producing nuocytes (type 2 innate lymphoid cells) and airway contraction. J Allergy Clin Immunol. 2013; 132 (4): 933–41. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.05.012>
39. Saglani S., Lui S., Ullmann N., Campbell G.A., Sherburn R.T., Mathie S.A., Denney L., Bossley C.J., Oates T., Walker S., Bush A., Lloyd, C.M. IL-33 promotes airway remodeling in pediatric patients with severe steroid-resistant asthma. J Allergy Clin Immunol. 2013; 132 (3): 676–85. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.04.012>
40. Zoltowska A.M., Lei Y., Fuchs B., Rask C., Adner M., Nilsson G.P. The interleukin-33 receptor ST2 is important for the development of peripheral airway hyperresponsiveness and inflammation in a house dust mite mouse model of asthma. Clin Exp Allergy. 2016; 46 (3): 479–90. DOI: <https://doi.org/10.1111/cea.12683>
41. Iijima K., Kobayashi T., Hara K., Kephart G.M., Ziegler S.F., McKenzie A. N., Kita H. IL-33 and thymic stromal lymphopoietin mediate immune pathology in response to chronic airborne allergen exposure. J Immunol. 2014; 193 (4): 1549–59. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1302984>
42. Coyle A.J., Lloyd C., Tian J., Nguyen T., Eriksson C., Wang L., Ottoson P., Persson P., Delaney T., Lehar S., Lin S., Poisson L., Meisel C., Kamradt T., Bjerke T., Levinson D., Carlos Gutierrez-Ramos J. Crucial role of the interleukin 1 receptor family member T1/ST2 in T helper cell type 2-mediated lung mucosal immune responses. J Exp Med. 1999; 190 (7): 895–902. DOI: <https://doi.org/10.1084/jem.190.7.895>
43. Verma M., Liu S., Michalec L., Sripada A., Gorska M.M., Alam R. Experimental asthma persists in IL-33 receptor knockout mice because of the emergence of thymic stromal lymphopoietin-driven IL-9 + and IL-13 + type 2 innate lymphoid cell subpopulations. J Allergy Clin Immunol. 2018; 142 (3): 793–803. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.10.020>
44. Kamijo S., Takeda H., Tokura T., Suzuki M., Inui K., Hara M., Matsuda H., Matsuda A., Oboki K., Ohno T., Saito H., Nakae S., Sudo K., Suto H., Ichikawa S., Ogawa H., Okumura K., Takai T. IL-33-mediated innate response and adaptive immune cells contribute to maximum responses of protease allergen-induced allergic airway inflammation. J Immunol. 2013; 190 (9): 4489–99. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1201212>
45. Oboki K., Ohno T., Kajiwara N., Arae K., Morita H., Ishii A., Nambu A., Abe T., Kiyonari H., Matsumoto K., Sudo K., Okumura K., Saito H., Nakae S. IL-33 is a crucial amplifier of innate rather than acquired immunity. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010; 107 (43): 18581–86. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1003059107>
46. Beutier H., Gillis C. M., Iannascoli B., Godon O., England P., Sibillano R., Reber L.L., Galli S.J., Cragg M.S., Rooijen N.V., Mancardi D.A., Bruhns P., Jönsson, F. IgG subclasses determine pathways of anaphylaxis in mice. J Allergy Clin Immunol. 2017; 139 (1): 269–80. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.03.028>
47. Miyajima I., Dombrowicz D., Martin T.R., Ravetch J.V., Kinet J.P., Galli, S.J. Systemic anaphylaxis in the mouse can be mediated largely through IgG 1 and Fc RIII assessment of the cardiopulmonary changes, mast cell degranulation, and death associated with active or IgE- or IgG1-dependent passive anaphylaxis. J Clin Invest. 1997; 99 (5): 901–14. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI119255>
48. Kuperman D.A., Huang X., Koth L.L., Chang G.H., Dolganov G.M., Zhu Z., Elias J.A., Sheppard D., Erle D. J. Direct effects of interleukin-13 on epithelial cells cause airway hyperreactivity and mucus overproduction in asthma. Nat Med. 2002; 8 (8): 885–9. DOI: <https://doi.org/10.1038/nm734>
49. Liu X., Li M., Wu Y., Zhou Y., Zeng L., Huang T. Anti-IL-33 antibody treatment inhibits airway inflammation in a murine model of allergic asthma. Biochem Biophys Res Commun. 2009; 386 (1): 181–5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2009.06.008>
50. Willart M.A.M., Deswarte K., Pouliot P., Braun H., Beyaert R., Lambrecht B. N., Hammad, H. Interleukin-1 α controls allergic sensitization to inhaled house dust mite via the epithelial release of GM-CSF and IL-33. J Exp Med. 2012; 209 (8): 1505–17. DOI: <https://doi.org/10.1084/jem.20112691>
51. Kim Y.H., Yang T.Y., Park C.S., Ahn S.H., Son B.K., Kim J.H., Lim D.H., Jang, T. Y. Anti-IL-33 antibody has a therapeutic effect in a murine model of allergic rhinitis. Allergy. 2012; 67 (2): 183–90. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2011.02735.x>
52. Nikonova A., Shilovskiy I., Galitskaya M., Sokolova A., Sundukova M., Dmitrieva-Posocco O., Mitin A., Komogorova V., Litvina M., Sharova N., Zhernov Y., Kudlay D., Dvornikov A., Kurbacheva O., Khaitov R., Khaitov M. Respiratory syncytial virus upregulates IL-33 expression in mouse model of virus-induced inflammation exacerbation in OVA-sensitized mice and in asthmatic subjects. Cytokine. 2021; 138: 1–10. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2020.155349>
53. Cayrol C., Girard J.P. Interleukin-33 (IL-33): A critical review of its biology and the mechanisms involved in its release as a potent extracellular cytokine. Cytokine. 2022; 156: 1–15. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2022.155891>
54. Kurowska-Stolarska M., Kewin P., Murphy G., Russo R. C., Stolarski B., Couto Garcia C., Komai-Koma M., Pitman N., Li Y., Niedbala W., McKenzie N.J., Teixeira M.M., Liew F.Y., Xu D. IL-33 induces antigen-specific IL-5 T cells and promotes allergic-induced airway inflammation independent of IL-4. J Immunol. 2008; 181 (7): 4780–90. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.181.7.4780>
55. Louten J., Rankin A. L., Li Y., Murphy E. E., Beaumont M., Moon C., Bourne P., McClanahan T.K., Pflanz S., de Waal Malefyt R. Endogenous IL-33 enhances Th2 cytokine production and T-cell responses during allergic airway inflammation. Int Immunol. 2011; 23 (5): 307–15. DOI: <https://doi.org/10.1093/intimm/dxr006>
56. Ro M. J., Lee A. J., Kim, J. H. 5-/12-Lipoxygenase-linked cascade contributes to the IL-33-induced synthesis of IL-13 in mast cells, thus promoting asthma development. Allergy. 2018; 73 (2): 350–60. DOI: <https://doi.org/10.1111/all.1329444>

■ Сведения об авторах

Каганова Мария Михайловна – мл. науч. сотр. лаб. противовирусного иммунитета ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, Российская Федерация
E-mail: mariya.kaganova.99@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-2596-5779>

■ Authors' information

Mariya M. Kaganova – Junior Researcher of the Antiviral Immunity Lab., NRC Institute of Immunology, FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation
E-mail: mariya.kaganova.99@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-2596-5779>

Шиловский Игорь Петрович – д-р биол. наук, зам. директора по науке и инновациям, зав. лаб. противовирусного иммунитета ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, Российская Федерация
E-mail: ip.shilovsky@nrcii.ru
<https://orcid.org/0000-0001-5343-4230>

Тимотиевич Екатерина Драгановна – канд. биол. наук, науч. сотр. лаб. противовирусного иммунитета ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, Российская Федерация
E-mail: ed0594@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-9407-7054>

Ковчина Валерия Ивановна – науч. сотр. лаб. противовирусного иммунитета ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, Российская Федерация
E-mail: kvi-91@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-3134-5776>

Никольский Александр Аркадьевич – канд. биол. наук, науч. сотр. лаб. противовирусного иммунитета ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, Российская Федерация
E-mail: aa.nikolskii@nrcii.ru
<https://orcid.org/0000-0002-4169-0760>

Юмашев Кирилл Валерьевич – науч. сотр. лаб. противовирусного иммунитета ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, Российская Федерация
E-mail: yumashev.k.98@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-1544-0597>

Пасихов Георгий Борисович – мл. науч. сотр. лаб. противовирусного иммунитета ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, Российская Федерация
E-mail: george.pasikhov@yandex.ru
<https://orcid.org/0009-0007-8916-3322>

Гурский Данила Алексеевич – лаборант лаб. противовирусного иммунитета ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, студент МФТИ Минобрнауки России, Москва, Российская Федерация
E-mail: gurskiy1412@gmail.com
<https://orcid.org/0009-0001-9686-7375>

Попова Майя Владиславовна – мл. науч. сотр. лаб. противовирусного иммунитета ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, Российская Федерация
E-mail: mayhemly@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-3671-780X>

Струева Полина Александровна – лаборант лаб. противовирусного иммунитета ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, Российская Федерация
E-mail: polly.strueva@yandex.ru
<https://orcid.org/0009-0003-7718-0767>

Igor P. Shilovskiy – Dr. Sci, PhD, Deputy Director of Science and Innovation, Head of Antiviral Immunity Lab., NRC Institute of Immunology, FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation
E-mail: ip.shilovsky@nrcii.ru
<https://orcid.org/0000-0001-5343-4230>

Ekaterina D. Timotievich – PhD, Researcher of the Antiviral Immunity Lab., NRC Institute of Immunology, FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation
E-mail: ed0594@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-9407-7054>

Valeriia I. Kovchina – Researcher of the Antiviral Immunity Lab., NRC Institute of Immunology, FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation
E-mail: kvi-91@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-3134-5776>

Aleksandr A. Nikolskii – PhD, Researcher of the Antiviral Immunity Lab., NRC Institute of Immunology, FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation
E-mail: aa.nikolskii@nrcii.ru
<https://orcid.org/0000-0002-4169-0760>

Kirill V. Yumashev – Researcher of the Antiviral Immunity Lab., NRC Institute of Immunology, FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation
E-mail: yumashev.k.98@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-1544-0597>

George B. Pasikhov – Junior Researcher of the Antiviral Immunity Lab., NRC Institute of Immunology, FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation
E-mail: george.pasikhov@yandex.ru
<https://orcid.org/0009-0007-8916-3322>

Danila A. Gurskii – Laboratory Assistant of the Antiviral Immunity Lab., NRC Institute of Immunology, FMBA of Russia, Student of MIPT, MSHE of Russia, Moscow, Russian Federation
E-mail: gurskiy1412@gmail.com
<https://orcid.org/0009-0001-9686-7375>

Maiia V. Popova – Junior Researcher of the Antiviral Immunity Lab., NRC Institute of Immunology, FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation
E-mail: mayhemly@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-3671-780X>

Polina A. Strueva – Laboratory Assistant of the Antiviral Immunity Lab., NRC Institute of Immunology, FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation
E-mail: polly.strueva@yandex.ru
<https://orcid.org/0009-0003-7718-0767>

Ищенко Оксана Владимировна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК УО «ВГМУ» Минздрава Беларуси, Витебск, Республика Беларусь
E-mail: oksana_is200272@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-8755-7482>

Щурок Ирина Николаевна – канд. мед. наук, доц. каф. клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК УО «ВГМУ» Минздрава Беларуси, Витебск, Республика Беларусь
E-mail: shchurok.irina@mail.ru
<https://orcid.org/0009-0003-5648-7882>

Аляхнович Наталья Сергеевна – канд. мед. наук, доц., доц. каф. клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК УО «ВГМУ» Минздрава Беларуси, Витебск, Республика Беларусь
E-mail: alyahnovich@bk.ru
<https://orcid.org/0000-0002-9533-8914>

Таганович Анатолий Дмитриевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. биологической химии УО «БГМУ» Минздрава Беларуси, Минск, Республика Беларусь
E-mail: taganovich@bsmu.by
<https://orcid.org/0000-0002-0668-2888>

Кадушкин Алексей Геннадьевич – канд. мед. наук, доц. каф. биологической химии УО «БГМУ» Минздрава Беларуси, Минск, Республика Беларусь
E-mail: kadushkyn@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-1620-8477>

Хаитов Муса Рахимович – академик РАН, д-р мед. наук, проф., директор ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России; зав. каф. иммунологии ИБМ (МБФ), ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Российская Федерация
E-mail: mr.khaitov@nrcki.ru
<https://orcid.org/0000-0003-4961-9640>

Aksana V. Ishchanka – MD, PhD, Prof., Head of the Clinical Immunology and Allergology Chair with a course of the Faculty of Advanced Training and Retraining, VSMU of the MOH of Belarus, Vitebsk, Republic of Belarus
E-mail: oksana_is200272@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-8755-7482>

Iryna N. Shchurok – MD, PhD, Assoc. Prof. of the Clinical Immunology and Allergology Chair with a course of the Faculty of Advanced Training and Retraining, VSMU of the MOH of Belarus, Vitebsk, Republic of Belarus
E-mail: shchurok.irina@mail.ru
<https://orcid.org/0009-0003-5648-7882>

Natalia S. Aliakhnovich – MD, PhD, Assoc. Prof. of the Clinical Immunology and Allergology Chair with a course of the Faculty of Advanced Training and Retraining, VSMU of the MOH of Belarus, Vitebsk, Republic of Belarus
E-mail: alyahnovich@bk.ru
<https://orcid.org/0000-0002-9533-8914>

Anatoli D. Tahanovich – MD, PhD, Prof., Head of the Biological Chemistry Chair, BSMU of the MOH of Belarus, Minsk, Republic of Belarus
E-mail: taganovich@bsmu.by
<https://orcid.org/0000-0002-0668-2888>

Aliaksei G. Kadushkin – PhD, Assoc. Prof. of the Biological Chemistry Chair, BSMU of the MOH of Belarus, Minsk, Republic of Belarus
E-mail: kadushkyn@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-1620-8477>

Musa R. Khaitov – Academician of RAS, MD, PhD, Prof., Director of NRC Institute of Immunology, FMBA of Russia; Head of Immunology Chair of IBM (MBF), N.I. Pirogov RNRMU of the MOH of Russia (Pirogov University), Moscow, Russian Federation
E-mail: mr.khaitov@nrcki.ru
<https://orcid.org/0000-0003-4961-9640>