

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ / INFECTIOUS DISEASES

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.137.46>

ВЛИЯНИЕ ГЕЛЬМИНТОЗОВ НА ТЕЧЕНИЕ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Обзор

Воронина Л.П.¹, Сергеева П.Н.², Аракельян Р.С.^{3*}, Маслянинова А.Е.⁴, Гладченко Ю.А.⁵, Толекова К.А.⁶, Катакаева А.Р.⁷, Сироткина Н.О.⁸

¹ ORCID : 0000-0002-2395-745X;

² ORCID : 0000-0002-1684-9530;

³ ORCID : 0000-0001-7549-2925;

⁴ ORCID : 0000-0003-0908-950X;

⁵ ORCID : 0009-0004-8496-4874;

⁶ ORCID : 0000-0003-3491-3732;

⁷ ORCID : 0000-0002-1306-3524;

⁸ ORCID : 0009-0001-2843-6127;

^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7} Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Российская Федерация

⁸ Александрo-Мариинская областная клиническая больница, Астрахань, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (rudolf_astrakhan[at]rambler.ru)

Аннотация

Введение. По данным Всемирной Организации Здравоохранения, по распространенности аллергические заболевания занимают 3 место в мире после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний.

Цель исследования: проанализировать литературные данные, влияние гельминтозов на течение аллергических заболеваний.

Задачи:

1. Изучить патогенетические механизмы, реализуемые в организме человека при глистных инвазиях

2. Изучить взгляды научного сообщества на роль гельминтозов в развитии клинических проявлений аллергических заболеваний

3. Изучить данные клинических исследований защитного действия гельминтозов на течение аллергических заболеваний, патогенез иммуномодулирующего влияния гельминтозов

4. Изучить противовоспалительный потенциал паразитов-гельминтов

Материалы и методы. Анализ проведен на основе доступной литературы по гельминтозам и аллергии посредством систематизации литературных данных.

Результаты исследования. Для обозначения иммунологических параллелей аллергических заболеваний и гельминтозов, следует подробно рассмотреть основные патогенетические механизмы, задействованные при этой патологии.

В процессе инвазии, а затем взаимодействия гельминта и организма человека выделяют ряд фаз.

Авторы исследований прошлых лет подчеркивают, что паразитозы способствуют не только более частому возникновению соматических, но и обострению хронических заболеваний, оказывая многоплановое воздействие на организм хозяина.

Авторы отмечают, что аллергические заболевания являются следствием патологического нарушения механизмов, призванных защитить хозяина в борьбе с паразитом.

Среди различных гипотез, выдвинутых для объяснения модулирующего влияния гельминтной инфекции на аллергические эффекторные реакции, ведущими были ИЛ-10-индуцированное подавление эффекторных реакций Th2 и экспансия естественных и индуцированных паразитами Treg-клеток.

Противовоспалительный потенциал паразитов-гельминтов и их продуктов при аллергии активно изучается последние десятилетия. Поскольку гельминтозы вызывают множественные нежелательные эффекты, предполагаемое заражение гельминтами не является возможным подходом к широкой профилактике или лечению аллергии. Однако разработка новых биофармацевтических препаратов на основе веществ, продуцируемых гельминтами, может представлять собой более безопасный подход к подавлению аллергических реакций.

Заключение. Рекомендуется более аналитический подход к выявлению иммуномодулирующих механизмов и молекулярных медиаторов гельминтов как наилучшей стратегии для разработки новых методов лечения, вдохновленных иммуносупрессивными способностями паразитов.

Ключевые слова: паразиты, гельминты, иммуносупрессивное действие, аллергия, противовоспалительный потенциал, патогенез.

INFLUENCE OF HELMINTHIC INFECTIONS ON THE COURSE OF ALLERGIC DISEASES

Review article

Voronina L.P.¹, Sergeeva P.N.², Arakelyan R.S.^{3*}, Maslyaninova A.Y.⁴, Gladchenko Y.A.⁵, Tolekova K.A.⁶, Katakaeva A.R.⁷, Sirotkina N.O.⁸

¹ ORCID : 0000-0002-2395-745X;

² ORCID : 0000-0002-1684-9530;

³ ORCID : 0000-0001-7549-2925;

⁴ ORCID : 0000-0003-0908-950X;

⁵ ORCID : 0009-0004-8496-4874;

⁶ ORCID : 0000-0003-3491-3732;

⁷ ORCID : 0000-0002-1306-3524;

⁸ ORCID : 0009-0001-2843-6127;

^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7} Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russian Federation

⁸ Alexander-Mariinsky Regional Clinical Hospital, Astrakhan, Russian Federation

* Corresponding author (rudolf_astrakhan[at]rambler.ru)

Abstract

Introduction. According to the World Health Organization, allergic diseases rank third in prevalence worldwide, after cardiovascular diseases and cancer.

Research objective: to analyse the literature data, the impact of helminthic diseases on the course of allergic diseases.

Tasks:

1. To study pathogenetic mechanisms implemented in the human organism in case of worm infestations

2. To study the views of the scientific community on the role of helminthic infections in the development of clinical manifestations of allergic diseases

3. To study the data of clinical studies of the protective effect of helminthic infections on the course of allergic diseases, pathogenesis of the immunomodulatory effect of helminthic infections

4. To study the anti-inflammatory potential of helminth parasites

Materials and Methods. The analysis was based on the available literature on helminthiasis and allergy by systematizing the literature data.

Research results. To outline the immunological parallels of allergic diseases and helminthiasis, the main pathogenetic mechanisms involved in this pathology should be reviewed in detail.

In the process of invasion, and then, the interaction of the helminth and the human body, a number of phases is distinguished.

Authors of past studies emphasize that parasitoses contribute not only to a higher incidence of somatic diseases, but also to the exacerbation of chronic diseases, having a multifaceted impact on the host organism.

The authors note that allergic diseases are the result of pathological disruption of mechanisms designed to protect the host in the fight against the parasite.

Among the various hypotheses put forward to explain the modulating effect of helminth infection on allergic effector responses, IL-10-induced suppression of Th2 effector responses and expansion of natural and parasite-induced Treg cells have been the leading ones.

The anti-inflammatory potential of helminth parasites and their products in allergy has been extensively studied over the last decades. As helminthic diseases cause multiple undesirable effects, presumed helminth infection is not a viable approach for the broad prevention or treatment of allergy. However, the development of new biopharmaceuticals based on substances produced by helminths may represent a safer approach to suppress allergic reactions.

Conclusion. A more analytical approach to identify immunomodulatory mechanisms and molecular mediators of helminths is recommended as the best strategy to develop new therapies inspired by the immunosuppressive abilities of parasites.

Keywords: parasites, helminths, immunosuppressive effects, allergy, anti-inflammatory potential, pathogenesis.

Введение

По данным Всемирной Организации Здравоохранения, по распространенности аллергические заболевания занимают 3 место в мире после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний [1].

В современном мире пораженность населения гельминтозами крайне высока. По данным Всемирной организации здравоохранения, эта цифра может приближаться к 4 млрд. Только гельминтозами органов пищеварения, по данным ВОЗ, инфицированы 1/4 населения земного шара. На территории Российской Федерации зарегистрировано более 70 видов гельминтов, ежегодно заболевают более 1,5 млн человек, большая часть из них – дети [2], [3].

Многие клиницисты отмечают ассоциацию течения аллергических заболеваний и гельминтозов, а исследователи часто подчеркивают иммунологические параллели между двумя этими состояниями. К примеру, отмечают связь гельминтозов и аллергических заболеваний с индукцией Т-хелперов 2 (Th2) клеток, высокими уровнями иммуноглобулина Е и участием иммунных клеток, таких как тучные клетки, базофилы и эозинофилы [4].

Однако взгляды на влияние гельминтозов на течение аллергических заболеваний неоднозначны.

В настоящее время многие соматические заболевания протекают с различным аллергическим компонентом, причиной которого могут быть различные патогены. К числу, так называемых, часто встречаемых заболеваний, для которых характерны аллергические реакции, можно отнести бронхиальную астму, полиноз, крапивницу, ангионевротический отек и многие другие [5], [6].

Некоторые исследования связывают паразитарную инвазию с повышенным риском возникновения аллергии [7], [8].

Другие работы показали, что инвазии кишечными гельминтами, такими как *Ascaris lumbricoides* и *Trichuris trichiura*, связаны с иммуномодуляцией и подавлением атопии [9].

Тем не менее противовоспалительный потенциал паразитов-гельминтов и простейших и их продуктов при аллергии активно изучается последние десятилетия. Но поскольку гельминтозы и протозоозы вызывают множественные нежелательные эффекты, предполагаемое заражение паразитами не является возможным подходом к широкой профилактике или лечению аллергии [10], [11].

Однако разработка новых биофармацевтических препаратов на основе веществ, продуцируемых гельминтами и простейшими, может представлять собой более безопасный подход к подавлению аллергических реакций.

Противовоспалительные эффекты продуктов гельминтов, наблюдаемые в экспериментальных моделях аллергических заболеваний, побуждают к более тщательному изучению регуляции воспаления 2 типа, управляемого гельминтами и простейшими (их продуктами), и лежащих в его основе механизмов действия.

Терапевтические модели, использующие иммуномодулирующий потенциал гельминтов и простейших, избегая при этом побочных эффектов, связанных с инфекцией, представляют собой новый нестандартный подход к лечению хронических аллергических заболеваний.

Цель исследования: проанализировать литературные данные, влияние гельминтозов на течение аллергических заболеваний.

Задачи, материалы и методы

Задачи:

1. Изучить патогенетические механизмы, реализуемые в организме человека при глистных инвазиях.
2. Изучить взгляды научного сообщества на роль гельминтозов в развитии клинических проявлений аллергических заболеваний
3. Изучить данные клинических исследований защитного действия гельминтозов на течение аллергических заболеваний, патогенез иммуномодулирующего влияния гельминтозов
4. Изучить противовоспалительный потенциал паразитов-гельминтов

Материалы и методы. Анализ проведен на основе доступной литературы по гельминтозам и аллергии посредством систематизации литературных данных.

Результаты исследования

3.1. Патогенез гельминтозов

Для обозначения иммунологических параллелей аллергических заболеваний и гельминтозов, следует подробно рассмотреть основные патогенетические механизмы, задействованные при этой патологии.

В процессе инвазии, а затем взаимодействия гельминта и организма человека выделяют ряд фаз.

Острая, или ранняя, фаза представляет собой аллергическую реакцию человеческого организма немедленного или замедленного типа на внедрение и миграцию личинок гельминтов. Эта реакция призвана создать условия, которые могли бы привести к гибели и/или элиминации паразита. Продолжительность этой фазы примерно три недели [12].

На ранних стадиях инвазии гельминта формируется анафилактический тип аллергических реакций. Характерно формирование сенсibilизации. При попадании антигенов гельминта (полисахариды, гликопептиды) в человеческий организм происходит их взаимодействие с макрофагами и представление их Т-лимфоцитам. Считается, что именно Th2-опосредованные механизмы опосредуют защитный иммунитет против паразитов [13].

Т-лимфоциты высвобождают цитокины, активирующие В-лимфоциты, которые превращаются в плазматические клетки, синтезирующие IgE. IgE связываются с рецепторами (Fc ε RI) на поверхности тучных клеток и базофилах крови. Связывание двух и более молекул IgE с аллергеном (антигеном гельминта) на мембране тучной клетки вызывает процесс их дегрануляции и выход медиаторов аллергического воспаления. Этими медиаторами являются биологически активные вещества (гистамин, серотонин, брадикинин, протеолитические ферменты), хемотаксические факторы эозинофилов и нейтрофилов, лейкотриены, фактор активации тромбоцитов, простагландины, цитокины (интерлейкины 3, 4, 5) [14].

Латентная фаза развивается вслед за острой и характеризуется постепенным созреванием гельминта в тропной ткани или органе.

В ходе развития гельминта происходит смена антигенов и возрастает интенсивность их проникновения и иммуногенность. В результате происходит выработка и накопление IgM и IgG, что приводит к присоединению к аллергическим реакциям анафилактического типа цитотоксических, а также иммунокомплексных реакций [12].

Этот процесс происходит двумя путями:

1. На поверхности тучной клетки расположен комплекс «IgE – антиген гельминта», к этой клетке подходят IgM и IgG, запускается система комплемента. Это приводит к привлечению основных клеток- эффекторов поздней фазы аллергического воспаления - эозинофилов, нейтрофилов, лимфоцитов, макрофагов.

2. IgM и IgG могут прикрепляться к поверхности гельминта и его яиц изолированно и в виде иммунных комплексов. Кровяные клетки образуют вокруг него богатый эозинофилами воспалительный инфильтрат [15].

Эозинофилы начинают выделять ферменты, обладающие протеолитической активностью в отношении не только паразитов, но и нормальных тканей [3].

Происходит повреждение эпителиальных клеток, вызывается отек слизистой бронхов и их спазм.

Таким образом, в латентном периоде инвазии развиваются более или менее распространенные, или генерализованные пролиферативные реакции в стенках сосудов и органах с формированием гранулем и инфильтратов [12].

В третьей (хронической) фазе поражение органов связано с системными васкулитами, эозинофильной инфильтрацией, диффузно-очаговым гранулематозом и сопровождающимися их дистрофическими изменениями. Эта фаза гельминтозов отмечается при паразитировании взрослой особи [3].

3.2. Негативное влияние гельминтозов на течение аллергии

Авторы исследований прошлых лет подчеркивают, что паразитозы способствуют не только более частому возникновению соматических, но и обострению хронических заболеваний, оказывая многоплановое воздействие на организм хозяина [9].

В отдельных публикациях исследуются взаимосвязи между аллергическими заболеваниями и паразитозами. Указывается на взаимозависимость между риском развития аллергии и заболеваемостью паразитарными инфекциями [14], [15].

Авторы отмечают, что аллергические заболевания являются следствием патологического нарушения механизмов, призванных защитить хозяина в борьбе с паразитом [3].

IgE-опосредованные иммунологические эффекторные механизмы, вызывающие аллергию, аналогичны механизмам, связанным с иммунитетом к многоклеточным паразитам. Реакции IgE, возникающие в случаях гельминтозов, можно рассматривать как адаптацию млекопитающих, развившуюся для обеспечения защиты от гельминтов и членистоногих паразитов [8].

У лиц, подвергшихся заражению гельминтами, могут быть аллергические воспалительные реакции на паразитов и их антигены [16].

В некоторых исследованиях авторы предполагают, что активный аскаридоз может усугублять симптомы астмы [17].

Инфекция *Ascaris* способствует ответу Th2, увеличивая уровень общего и специфического IgE, также есть доказательство того, что увеличение IgE ответа связано с астмой [18], [19].

Таким образом, высокоспециализированные компоненты иммунной системы развились для борьбы с эффектом заражения многоклеточными паразитами и обеспечения иммунитета против инфекции. Однако существует теория, что и в отсутствие инфекции с сопутствующей ей иммунорегуляцией (у лиц с атопией) эта система может переключаться в режим побочного повреждения и становиться гиперреактивной по отношению к белкам окружающей среды, возможно, из-за сходных молекулярных особенностей обоих [20].

Ряд аллергенов, таких как клещи домашней пыли, креветки и тараканы, перекрестно реагируют с антигенами гельминтов [21].

Несколько экспериментальных и эпидемиологических исследований показали связь между аскаридозом, астмой и сенсibilизацией к аэроаллергенам [7], [22].

Паразиты-гельминты могут способствовать аллергической реактивности посредством механизмов, которые включают: поликлональную активацию В-клеток IgE; потенциацию IgE, при которой инфекция создает среду, способствующую выработке IgE к другим непаразитарным антигенам [20], [23], [24].

Итак, прослеживается четкая концепция провоцирующего и потенцирующего влияния гельминтозов на развитие и течение аллергических заболеваний. Однако исследователями последних лет рассматривается иная концепция взаимосвязи гельминтозов и аллергозов.

3.3. Защитное действие гельминтозов на течение аллергических заболеваний

Были опубликованы исследования с другими взглядами на влияние гельминтозов на аллергию. Была установлена связь, во-первых, между инвазией гельминтами и снижением частоты возникновения аллергии, а во-вторых, между паразитарной инфекцией и иммунорегуляторными цитокинами [5], [9], [25].

Разнообразие последующих исследований в условиях заражения различными видами гельминтов в целом подтвердило отрицательную связь глистных инвазий с аллергической реактивностью [25], [26], [27].

В нескольких исследованиях было обнаружено, что присутствие *A. lumbricoides* снижает частоту атопии (измеряемой с помощью кожного прик-теста) как минимум на один аллерген окружающей среды [28].

Современные популяционные исследования иммунных механизмов иллюстрируют протективную роль гельминтов в развитии аллергических заболеваний и их последствий [25].

3.4. Патогенез иммуномодулирующего влияния гельминтозов

Среди различных гипотез, выдвинутых для объяснения модулирующего влияния гельминтной инфекции на аллергические эффекторные реакции, ведущими были ИЛ-10-индуцированное подавление эффекторных реакций Th2 и экспансия естественных и индуцированных паразитами Treg-клеток [29].

Регуляторные Т-клетки (Treg) при гельминтозах

В иммунной системе гомеостатическая толерантность к собственным антигенам и безвредным антигенам окружающей среды в основном поддерживается иммуносупрессивной подгруппой Т-клеток, регуляторными Т-клетками (Treg) [29].

Выявлена ключевая связь между гельминтной инфекцией и экспансией популяций регуляторных клеток, особенно субпопуляции клеток Treg [13], [29].

В подавлении реакций человека на гельминтов задействованы множественные пути, включающие цитокины ИЛ-10 и TGF- β , а также взаимодействия клеток с поверхностью посредством антигена, ассоциированного с цитотоксическими Т-лимфоцитами, и лигандами апоптоза [13], [29].

У людей активность Treg-клеток и продукция ИЛ-10 тесно коррелируют с переключением изотипа с проаллергического/воспалительного IgE на невоспалительный IgG₄ [20], [30].

Причинно-следственная связь между гельминтозами и Treg-клетками в настоящее время установлена в двух направлениях.

Во-первых, некоторые гельминты напрямую управляют ответами Treg-клеток хозяина или делают это косвенно, индуцируя клетки-хозяева продуцировать TGF- β , ключевой цитокин, который способствует регуляторной функции клеток [31], [32].

Во-вторых, Treg-клетки необходимы для выживания паразитов в организме иммунокомпетентного хозяина, потому что их истощение в модельных системах мышей приводит к исчезновению инфекции [33], [34].

Регуляторные В-клетки (Breg) при гельминтозах

Регуляторные В-клетки (Breg) также играют решающую роль в контроле иммунного ответа при заражении гельминтами [3], [35].

Аллергия может быть подавлена В-клетками мышей, инфицированных *Schistosoma mansoni*, непосредственно за счет продукции ими IL-10 и косвенно за счет усиления активности Treg-клеток [36], [37].

Наряду с клетками Treg, клетки Vreg активно участвуют в развитии толерантности к аллергенам и стратегии поощрения их роста, могут повысить эффективность аллерген-специфической иммунотерапии [38].

Таким образом, клетки иммунной системы Т-клетки, В-клетки принимают активное участие в модуляции иммунологической реактивности организма в ответ на глистную инвазию.

3.5. Противовоспалительный потенциал паразитов-гельминтов

Противовоспалительный потенциал паразитов-гельминтов и их продуктов при аллергии активно изучается последние десятилетия. Поскольку гельминтозы вызывают множественные нежелательные эффекты, предполагаемое заражение гельминтами не является возможным подходом к широкой профилактике или лечению аллергии. Однако разработка новых биофармацевтических препаратов на основе веществ, продуцируемых гельминтами, может представлять собой более безопасный подход к подавлению аллергических реакций.

Противовоспалительные эффекты продуктов гельминтов, наблюдаемые в экспериментальных моделях астмы, побуждают к более тщательному изучению регуляции воспаления 2 типа, управляемого гельминтами (их продуктами), и лежащих в его основе механизмов действия.

Так, гельминты продуцируют молекулы с мощной иммуномодулирующей активностью, например, противовоспалительный белок-2 (AIP-2) у анкилостомы и имитатор трансформирующего фактора роста β (TGF- β) (Hr-TGM), ингибитор высвобождения алармина (Hr-ARI) или фермент глутаматдегидрогеназа (Hrb-GDH) у нематоды *Heligmosomoides polygyrus* [39], [40], [41], [42].

Обнадеживающие результаты в отношении модуляции иммунного ответа при астме были получены при экспериментальных инфекциях видами *Schistosoma*, *H. polygyrus* и *Nippostrongylus brasiliensis*. *S. mansoni* и *Schistosoma japonicum*, которые являясь естественными человеческими паразитами, показали противовоспалительные эффекты в моделях аллергии [28], [43].

Одним из наиболее хорошо охарактеризованных иммуномодуляторов, полученных от гельминтов, является ES-62, фосфорилхолин (PC)-содержащий гликопротеин, секретируемый паразитической филляриальной нематодой *Acanthocheilonema viteae*. ES-62 продемонстрировал защитный эффект на мышинных моделях астмы, при этом его иммуномодулирующая способность зависит от фрагмента PC [44].

Благодаря модификации PC ES-62 может воздействовать на различные клетки иммунной системы, начиная от тучных клеток (MC), макрофагов, дендритных клеток (DC) и заканчивая В-клетками, воздействуя на внутриклеточные пути, связанные с антигенным рецептором и передачей сигналов TLR (Толл-подобные рецепторы – Toll-like receptor) [45].

При *аллергической реакции*, *H. polygyrus* подавляет рецептор IL-33 посредством высвобождения внеклеточных везикул, содержащих микроРНК, что приводило к снижению эозинофилии и улучшению функции легких [46].

Эти результаты показывают, что высвобождение везикул представляет собой эффективный способ доставки иммуномодулирующих молекул к иммунным клеткам хозяина.

Другим консервативным механизмом иммунной регуляции, управляемой гельминтами, является использование ингибиторов цистеиновых протеаз (цистатин). Цистеиновые протеазы млекопитающих необходимы для протеолитического процессинга антигенов, обеспечивая презентацию на молекулах МНС класса II и эффективные ответы Т-клеток. Цистатины из *A. viteae*, *Brugia malayi*, *N. brasiliensis*, *Onchocerca volvulus*, *Clonorchis sinensis*, *A. lumbricoides*, *H. polygyrus* и *Litomosoides sigmodontis*, как было показано, вмешиваются в этот процесс, чтобы избежать антиген-индуцированного иммунитета [19], [29].

B. malayi, *Ancylostoma ceylanicum*, *Trichinella Spiralis* и *Anisakis simplex* также продуцируют гомологи фактора ингибирования миграции цитокинов макрофагов млекопитающих (MIF) [47].

Обсуждение

Гельминты обладают уникальным иммунорегуляторным потенциалом, и понимание сложного набора иммунных реакций, запускаемых этими паразитами, может быть полезным для диагностики, профилактики и лечения аллергических заболеваний.

Однако вопросы применения результатов исследований на человеке несколько проблематичны. Например, мало что известно о правильной дозе или продолжительности заражения паразитами, необходимых для защитного действия у людей. Обеспокоенность безопасностью в связи с пагубными последствиями заражения паразитами ограничивает клинические испытания, а высокая иммунологическая изменчивость, например, из-за разного генетического фона, усложняет интерпретацию данных экспериментального заражения человека гельминтами.

Проблемы безопасности, связанные с инфекциями живых гельминтов, могут быть преодолены путем идентификации и характеристики противовоспалительных молекул, полученных из гельминтов, которые могут быть разработаны в качестве биотерапевтических средств.

Терапевтические подходы, использующие иммуномодулирующий потенциал гельминтов, избегая при этом побочных эффектов, связанных с инфекцией, представляют собой привлекательный вариант лечения основных хронических заболеваний дыхательных путей. Идентификация клеточных и молекулярных путей, на которые нацелены молекулы гельминтов (например, Т-клетки, DC, передача сигналов TLR-/IL-33), должна помочь в открытии новых препаратов на их основе. Такие лекарства должны быть доставлены предпочтительно локально, т. е. в воспаленную ткань в оптимальной дозе, пути и частоте введения, которые еще предстоит определить для каждой молекулы [39], [41], [42].

Препарат для местной доставки в дыхательные пути представляет собой жизненно важную альтернативу современным биологическим препаратам или пероральным кортикостероидам, которые сегодня представляют собой стандартное лечение аллергического воспаления дыхательных путей [47].

Заключение

Рекомендуется более аналитический подход к выявлению иммуномодулирующих механизмов и молекулярных медиаторов гельминтов как наилучшей стратегии для разработки новых методов лечения, вдохновленных иммуносупрессивными способностями паразитов.

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Мельникова М.Ю., Федеральный научный центр лубяных культур, Смоленск, Российская Федерация
DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.137.46.1>

Conflict of Interest

None declared.

Review

Melnikova M.Y., Federal Scientific Center of Bast Crops, Smolensk, Russian Federation
DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.137.46.1>

Список литературы / References

1. Assessing National Capacity for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases: report of the 2019 global survey. — Geneva: World Health Organization; 2020.
2. Рамочная программа контроля и профилактики геогельминтозов в Европейском регионе ВОЗ, 2016—2020 гг. — Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ, 2016. — 156 с.
3. Давыдова И.В. Гельминтозы, регистрируемые на территории Российской Федерации: эпидемиологическая ситуация, особенности биологии паразитов, патогенез, клиника, диагностика, этиотропная терапия / И.В. Давыдова // *Consilium Medicum*. — 2017. — №8. — С. 7-10.
4. Khan A.R. The Generation of Regulatory B Cells by Helminth Parasites / A.R. Khan, S. Amu, S.P. Saunders [et al.] // *Methods Mol Biol*. — 2014. — № 1190. — Pp. 143-162.
5. Fernandes J.S. Helminths and Asthma: Risk and Protection / J.S. Fernandes, L.S. Cardoso, P.M. Pitrez [et al.] // *Immunol Allergy Clin North Am*. — 2019. — № 39. — Pp. 417-27.
6. Santiago H.C. Human Helminths and Allergic Disease: the Hygiene Hypothesis and Beyond / H.C. Santiago, T.B. Nutman // *Am J Trop Med Hyg*. — 2016. — № 95 (4). — Pp. 746-753.
7. Buendia E. The IgE Response to Ascaris Molecular Components is Associated with Clinical Indicators of Asthma Severity / E. Buendia, J. Zakzuk, D. Mercado [et al.] // *World Allergy Organ J*. — 2015. — № 8 (1). — Pp. 8.
8. Tyagi N. Comparisons of Allergenic and Metazoan Parasite Proteins: Allergy the Price of Immunity / N. Tyagi, E.J. Farnell, C.M. Fitzsimmons [et al.] // *PLoS Comput Biol*. — 2015. — № 11 (10). — Pp. 1004546.
9. Finlay C.M. Induction of Regulatory Cells by Helminth Parasites: Exploitation for the Treatment of Inflammatory Diseases / C.M. Finlay, K.P. Walsh, K.H. Mills // *Immunol Rev*. — 2014. — № 259. — Pp. 206-230.
10. Аракельян Р.С. Клинические аспекты течения лямблиоза у детей с аллергическими проявлениями / Р.С. Аракельян, Х.М. Галимзянов, Л.В. Демидова [и др.] // *Доктор.Ру*. — 2017. — № 15 (144). — С. 52-54.
11. Аракельян Р.С. Поражения желудочно-кишечного тракта у детей, инвазированных лямблиями по данным результатов ультразвукового исследования / Р.С. Аракельян, Е.И. Окунская, Н.А. Сергеева [и др.] // *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. — 2019. — № 1 (65). — С. 38-41.
12. Maizels R.M. Regulation of the Host Immune System by Helminth Parasites / R.M. Maizels, H.J. McSorley // *J Allergy Clin Immunol*. — 2016. — № 138 (3). — Pp. 666-675.
13. Metenou S. Regulatory T Cell Subsets in Filariasis Infection and Their Function / S. Metenou, T. Nutman // *Front Immunol*. — 2013. — № 4. — Pp. 305.
14. Shepherd C. Identifying the Immunomodulatory Components of Helminths / C. Shepherd, S. Navarro, P. Wangchuk [et al.] // *Parasite Immunol*. — 2015. — № 37. — Pp. 293-303.
15. McSorley H.J. Immunomodulation by Helminth Parasites: Defining Mechanisms and Mediators / H.J. McSorley, J.P. Hewitson, R.M. Maizels // *Int J Parasitol*. — 2013. — № 43. — Pp. 301-310.
16. Alcântara-Neves N.M. Effects of Helminth Co-infections on Atopy, Asthma and Cytokine Production in Children Living in a Poor Urban Area in Latin America / N.M. Alcântara-Neves, G. Britto, R.V. Veiga [et al.] // *BMC Research Notes*. — 2014. — № 7. — Pp. 817.
17. Hawlader M.D.H. Ascaris Lumbricoides Infection as a Risk Factor for Asthma and Atopy in Rural Bangladeshi Children / M.D.H. Hawlader, E. Ma, E. Noguchi [et al.] // *Trop Med Health*. — 2014. — № 42. — Pp. 77-85.
18. Mabbott N.A. The Influence of Parasite Infections on Host Immunity to Co-infection with Other Pathogens / N.A. Mabbott // *Front Immunol*. — 2018. — № 9. — Pp. 2579.
19. Ziegler T. Novel Regulatory Macrophage Induced by a Helminth Molecule Instructs IL—10 in CD4 + T Cells and Protects against Mucosal Inflammation / T. Ziegler, S. Rausch, S. Steinfeldt [et al.] // *J Immunol*. — 2015. — № 194. — Pp. 1555-1564.
20. Santiago H.C. Helminth Infection Alters IgE Responses to Allergens Structurally Related to Parasite Proteins / H.C. Santiago, F.L. Ribeiro-Gomes, S. Bennuru [et al.] // *J. Immunol*. — 2015. — № 194. — Pp. 93-100.
21. Mpairwe H. Parasites and Allergy: Observations from Africa / H. Mpairwe, A.S. Amoah // *Parasite Immunol*. — 2019. — № 41. — Pp. 6.
22. Nakazawa T. Immunization of Rabbits with Nematode Ascaris Lumbricoides Antigens Induces Antibodies Cross-reactive to House Dust Mite Dermatophagoides Farinae Antigens / T. Nakazawa, A.F. Khan, H. Yasueda [et al.] // *Biosci Biotechnol Biochem*. — 2013. — № 77. — Pp. 145-150.

23. Mueller G.A. Analysis of Glutathione S-transferase Allergen Cross-reactivity in a North American Population: Relevance for Molecular Diagnosis / G.A. Mueller, L.C. Pedersen, J. Glesne [et al.] // *J. Allergy Clin Immunol.* — 2015. — № 136. — Pp. 1369-1377.
24. Rodriguez-Perez R. Cross-reactivity between Anisakis spp. and Wasp Venom Allergens / R. Rodriguez-Perez, R.I. Monsalve, A. Galan [et al.] // *Int Arch Allergy Immunol.* — 2014. — № 163. — Pp. 179-184.
25. Ponte E.V. Reduced Asthma Morbidity in Endemic Areas for Helminth Infections: a Longitudinal Ecological Study in Brazil / E.V. Ponte, D. Rasella, C. Souza-Machado [et al.] // *J. Asthma.* — 2014. — № 51. — Pp. 1022-1027.
26. Alcântara-Neves N.M. Effects of Helminth Co-infections on Atopy, Asthma and Cytokine Production in Children Living in a Poor Urban Area in Latin America / N.M. Alcântara-Neves, G. Britto, R.V. Veiga [et al.] // *BMC Research Notes.* — 2014. — № 7. — Pp. 817.
27. Cooper P.J. Effect of Early-life Geohelminth Infections on the Development of Wheezing at 5 Years of Age / P.J. Cooper, M.E. Chico, M.G. Vaca [et al.] // *Am J. Respir. Crit. Care Med.* — 2018. — № 197 (3). — Pp. 364-372.
28. Layland L.E. Schistosoma Mansonii-mediated Suppression of Allergic Airway Inflammation Requires Patency and Foxp3+ Treg Cells / L.E. Layland, K. Straubinger, M. Ritter [et al.] // *PLoS Negl Trop Dis.* — 2013. — № 7. — Pp. 2379.
29. Daniłowicz-Luebert E. A Nematode Immunomodulator Suppresses Grass pollen-specific Allergic Responses by Controlling Excessive Th2 Inflammation / E. Daniłowicz-Luebert, S. Steinfeldt, A.A. Kühl [et al.] // *Int J Parasitol.* — 2013. — № 43. — Pp. 201-210.
30. Van de Veen W. IgG4 Production is Confined to Human IL-10-producing Regulatory B Cells That Suppress Antigen-specific Immune Responses / W. Van de Veen, B. Stanic, G. [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* — 2013. — № 131. — Pp. 1204-1212
31. Smyth D.J. TGF- β Mimic Proteins form an Extended Gene Family in the Murine Parasite Heligmosomoides Polygyrus / D.J. Smyth, Y. Harcus, M.P.J. White [et al.] // *Int J Parasitol.* — 2018. — № 48 (5). — Pp. 379-385.
32. Smith K.A. Low Level Regulatory T Cell Activity is Essential for Functional Type-2 Effector Immunity to Expel Gastrointestinal Helminths / K.A. Smith, K.J. Filbey, L.A. Reynolds [et al.] // *Mucosal Immunol.* — 2016. — № 9. — Pp. 428-443.
33. Sawant D.V. Regulatory T Cells Limit Induction of Protective Immunity and Promote Immune Pathology Following Intestinal Helminth Infection / D.V. Sawant, D.M. Gravano, P. Vogel [et al.] // *J Immunol.* — 2014. — № 192. — Pp. 2904-2912.
34. Tian F. B10 Cells Induced by Schistosoma japonicum Soluble Egg Antigens Modulated Regulatory T Cells and Cytokine Production of T Cells / F. Tian, X. Hu, K. Xian [et al.] // *Parasitol Res.* — 2015. — № 114 (10). — Pp. 3827-3834.
35. Van der Vlugt L.E. Interleukin 10 (IL-10)-producing CD1dhi Regulatory B Cells from Schistosoma haematobium-infected Individuals Induce IL-10-positive T Cells and Suppress Effector T-cell Cytokines / L.E. Van der Vlugt, J.F. Zinsou, A. Ozir—Fazalalikhani [et al.] // *J Infect Dis.* — 2014. — № 210. — Pp. 1207-1216.
36. Khan A.R. The Generation of Regulatory B Cells by Helminth Parasites / A.R. Khan, S. Amu, S.P. Saunders [et al.] // *Methods Mol Biol.* — 2014. — № 1190. — Pp. 143-162.
37. Akdis M. Mechanisms of allergen-specific Immunotherapy: Multiple Suppressor Factors at Work in Immune Tolerance to Allergens / M. Akdis, C.A. Akdis // *J Allergy Clin Immunol.* — 2014. — № 133. — Pp. 621-631.
38. De los Reyes Jiménez M. An anti-inflammatory Eicosanoid Switch Mediates the Suppression of Type-2 Inflammation by Helminth Larval Products / M. De los Reyes Jiménez, A. Lechner, F. Alessandrini [et al.] // *Sci Transl Med.* — 2020. — № 12. — P. 5.
39. Johnston C.J.C. A Structurally Distinct TGF- β Mimic from an Intestinal Helminth Parasite Potently Induces Regulatory T Cells // C.J.C. Johnston, D.J. Smyth, R.B. Kodali [et al.] // *Nat Commun.* — 2017. — №8 (1). — P. 1741.
40. Navarro S. Hookworm Recombinant Protein Promotes Regulatory T Cell Responses That Suppress Experimental Asthma / S. Navarro, D.A. Pickering, I.B. Ferreira [et al.] // *Sci Transl Med.* — 2016. — № 8. — P. 362.
41. Qiu S. Schistosoma Japonicum Infection Downregulates House Dust Mite-induced Allergic Airway Inflammation in Mice / S. Qiu, X. Fan, Y. Yang [et al.] // *PLoS One.* — 2017. — № 12. — P. 65.
42. Rzepecka J. Small Molecule Analogues of the Immunomodulatory Parasitic Helminth Product ES—62 Have Anti-allergy Properties / J. Rzepecka, M.L. Coates, M. Saggari [et al.] // *Int J Parasitol.* — 2014. — № 44. — Pp. 669-674.
43. Pineda M.A. ES—62, a Therapeutic Anti-inflammatory Agent Evolved by the Filarial Nematode Acanthocheilonema Viteae / M.A. Pineda, F. Lumb, M.M. Harnett [et al.] // *Mol Biochem Parasitol.* — 2014. — № 194. — Pp. 1-8.
44. Buck A.H. Exosomes Secreted by Nematode Parasites Transfer Small RNAs to Mammalian Cells and Modulate Innate Immunity / A.H. Buck, G. Coakley, F. Simbari [et al.] // *Nat Commun.* — 2014. — № 5. — P. 5488.
45. Sun Y. Modulation of Dendritic Cell Function and Immune Response by Cysteine Protease Inhibitor from Murine Nematode Parasite Heligmosomoides Polygyrus / Y. Sun, G. Liu, Z. Li [et al.] // *Immunology.* — 2013. — № 138. — Pp. 370-381.
46. Cho M.K. TLR2-dependent Amelioration of Allergic Airway Inflammation by Parasitic Nematode Type II MIF in Mice / M.K. Cho, M.K. Park, S.A. Kang [et al.] // *Parasite Immunol.* — 2015. — № 37. — Pp. 180-191.
47. Bohnacker S. What Can Parasites Tell Us About the Pathogenesis and Treatment of Asthma and Allergic Diseases / S. Bohnacker, F. Troisi, M. de los Reyes Jiménez // *Front Immunol.* — 2020. — № 11. — P. 2106.

Список литературы на английском языке / References in English

1. Assessing National Capacity for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases: report of the 2019 global survey. — Geneva: World Health Organization; 2020.

2. Ramochnaya programma kontrolya i profilaktiki geogel'mintozov v Evropeyskom regione VOZ [Framework Program for the Control and Prevention of Geohelminthiasis in the WHO European Region], 2016—2020. — Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2016. — 156 p. [in Russian]
3. Davydova I.V. Gel'mintozy, registriruemye na territorii Rossiyskoy Federatsii: epidemiologicheskaya situatsiya, osobennosti biologii parazitov, patogenez, klinika, diagnostika, etiotropnaya terapiya [Helminthiasis Registered on the Territory of the Russian Federation: Epidemiological Situation, Features of the Biology of Parasites, Pathogenesis, Clinic, Diagnosis, Etiotropic Therapy] / I.V. Davydova // *Consilium Medicum* [Consilium Medicum]. — 2017. — №8. — P. 7-10. [in Russian]
4. Khan A.R. The Generation of Regulatory B Cells by Helminth Parasites / A.R. Khan, S. Amu, S.P. Saunders [et al.] // *Methods Mol Biol.* — 2014. — № 1190. — Pp. 143-162.
5. Fernandes J.S. Helminths and Asthma: Risk and Protection / J.S. Fernandes, L.S. Cardoso, P.M. Pitrez [et al.] // *Immunol Allergy Clin North Am.* — 2019. — № 39. — Pp. 417-27.
6. Santiago H.C. Human Helminths and Allergic Disease: the Hygiene Hypothesis and Beyond / H.C. Santiago, T.B. Nutman // *Am J Trop Med Hyg.* — 2016. — № 95 (4). — Pp. 746-753.
7. Buendia E. The IgE Response to Ascaris Molecular Components is Associated with Clinical Indicators of Asthma Severity / E. Buendia, J. Zakzuk, D. Mercado [et al.] // *World Allergy Organ J.* — 2015. — № 8 (1). — Pp. 8.
8. Tyagi N. Comparisons of Allergenic and Metazoan Parasite Proteins: Allergy the Price of Immunity / N. Tyagi, E.J. Farnell, C.M. Fitzsimmons [et al.] // *PLoS Comput Biol.* — 2015. — № 11 (10). — Pp. 1004546.
9. Finlay C.M. Induction of Regulatory Cells by Helminth Parasites: Exploitation for the Treatment of Inflammatory Diseases / C.M. Finlay, K.P. Walsh, K.H. Mills // *Immunol Rev.* — 2014. — № 259. — Pp. 206-230.
10. Arakel'yan R.S. Klinicheskie aspekty techeniya lyambliozu u detey s allergicheskimi proyavleniyami [Clinical Aspects of the Course of Giardiasis in Children with Allergic Manifestations] / R.S. Arakel'yan, Kh.M. Galimzyanov, L.V. Demidova [et al.] // *Doktor.Ru* [Doctor.Ru]. — 2017. — № 15 (144). — P. 52-54. [in Russian]
11. Arakel'yan R.S. Porazheniya zheludochno-kishechnogo trakta u detey, invazirovannykh lyambliyami po dannym rezul'tatov ul'trazvukovogo issledovaniya [Gastrointestinal Lesions of Intestinal Tract in Children Infected with Giardia according to the Results of Ultrasound Examination] / R.S. Arakel'yan, E.I. Okunskaya, N.A. Sergeeva [et al.] // *Vestnik Rossiyskoy Voenno-meditsinskoy akademii* [Bulletin of the Russian Military Medical Academy]. — 2019. — № 1 (65). — P. 38-41. [in Russian]
12. Maizels R.M. Regulation of the Host Immune System by Helminth Parasites / R.M. Maizels, H.J. McSorley // *J Allergy Clin Immunol.* — 2016. — № 138 (3). — Pp. 666-675.
13. Metenou S. Regulatory T Cell Subsets in Filariasis Infection and Their Function / S. Metenou, T. Nutman // *Front Immunol.* — 2013. — № 4. — Pp. 305.
14. Shepherd C. Identifying the Immunomodulatory Components of Helminths / C. Shepherd, S. Navarro, P. Wangchuk [et al.] // *Parasite Immunol.* — 2015. — № 37. — Pp. 293-303.
15. McSorley H.J. Immunomodulation by Helminth Parasites: Defining Mechanisms and Mediators / H.J. McSorley, J.P. Hewitson, R.M. Maizels // *Int J Parasitol.* — 2013. — № 43. — Pp. 301-310.
16. Alcântara-Neves N.M. Effects of Helminth Co-infections on Atopy, Asthma and Cytokine Production in Children Living in a Poor Urban Area in Latin America / N.M. Alcântara-Neves, G. Britto, R.V. Veiga [et al.] // *BMC Research Notes.* — 2014. — № 7. — Pp. 817.
17. Hawlader M.D.H. Ascaris Lumbricoides Infection as a Risk Factor for Asthma and Atopy in Rural Bangladeshi Children / M.D.H. Hawlader, E. Ma, E. Noguchi [et al.] // *Trop Med Health.* — 2014. — № 42. — Pp. 77-85.
18. Mabbott N.A. The Influence of Parasite Infections on Host Immunity to Co-infection with Other Pathogens / N.A. Mabbott // *Front Immunol.* — 2018. — № 9. — Pp. 2579.
19. Ziegler T. Novel Regulatory Macrophage Induced by a Helminth Molecule Instructs IL—10 in CD4 + T Cells and Protects against Mucosal Inflammation / T. Ziegler, S. Rausch, S. Steinfeldler [et al.] // *J Immunol.* — 2015. — № 194. — Pp. 1555-1564.
20. Santiago H.C. Helminth Infection Alters IgE Responses to Allergens Structurally Related to Parasite Proteins / H.C. Santiago, F.L. Ribeiro-Gomes, S. Bennuru [et al.] // *J. Immunol.* — 2015. — № 194. — Pp. 93-100.
21. Mpairwe H. Parasites and Allergy: Observations from Africa / H. Mpairwe, A.S. Amoah // *Parasite Immunol.* — 2019. — № 41. — Pp. 6.
22. Nakazawa T. Immunization of Rabbits with Nematode Ascaris Lumbricoides Antigens Induces Antibodies Cross-reactive to House Dust Mite Dermatophagoides Farinae Antigens / T. Nakazawa, A.F. Khan, H. Yasueda [et al.] // *Biosci Biotechnol Biochem.* — 2013. — № 77. — Pp. 145-150.
23. Mueller G.A. Analysis of Glutathione S-transferase Allergen Cross-reactivity in a North American Population: Relevance for Molecular Diagnosis / G.A. Mueller, L.C. Pedersen, J. Glesne [et al.] // *J. Allergy Clin Immunol.* — 2015. — № 136. — Pp. 1369-1377.
24. Rodriguez-Perez R. Cross-reactivity between Anisakis spp. and Wasp Venom Allergens / R. Rodriguez-Perez, R.I. Monsalve, A. Galan [et al.] // *Int Arch Allergy Immunol.* — 2014. — № 163. — Pp. 179-184.
25. Ponte E.V. Reduced Asthma Morbidity in Endemic Areas for Helminth Infections: a Longitudinal Ecological Study in Brazil / E.V. Ponte, D. Rasella, C. Souza-Machado [et al.] // *J. Asthma.* — 2014. — № 51. — Pp. 1022-1027.
26. Alcântara-Neves N.M. Effects of Helminth Co-infections on Atopy, Asthma and Cytokine Production in Children Living in a Poor Urban Area in Latin America / N.M. Alcântara-Neves, G. Britto, R.V. Veiga [et al.] // *BMC Research Notes.* — 2014. — № 7. — Pp. 817.
27. Cooper P.J. Effect of Early-life Geohelminth Infections on the Development of Wheezing at 5 Years of Age / P.J. Cooper, M.E. Chico, M.G. Vaca [et al.] // *Am J. Respir. Crit. Care Med.* — 2018. — № 197 (3). — Pp. 364-372.

28. Layland L.E. Schistosoma Mansoni-mediated Suppression of Allergic Airway Inflammation Requires Patency and Foxp3+ Treg Cells / L.E. Layland, K. Straubinger, M. Ritter [et al.] // *PLoS Negl Trop Dis*. — 2013. — № 7. — Pp. 2379.
29. Daniłowicz-Luebert E. A Nematode Immunomodulator Suppresses Grass pollen-specific Allergic Responses by Controlling Excessive Th2 Inflammation / E. Daniłowicz-Luebert, S. Steinfelder, A.A. Köhl [et al.] // *Int J Parasitol*. — 2013. — № 43. — Pp. 201-210.
30. Van de Veen W. IgG4 Production is Confined to Human IL-10-producing Regulatory B Cells That Suppress Antigen-specific Immune Responses / W. Van de Veen, B. Stanic, G. [et al.] // *J Allergy Clin Immunol*. — 2013. — № 131. — Pp. 1204-1212
31. Smyth D.J. TGF- β Mimic Proteins form an Extended Gene Family in the Murine Parasite *Heligmosomoides Polygyrus* / D.J. Smyth, Y. Harcus, M.P.J. White [et al.] // *Int J Parasitol*. — 2018. — № 48 (5). — Pp. 379-385.
32. Smith K.A. Low Level Regulatory T Cell Activity is Essential for Functional Type-2 Effector Immunity to Expel Gastrointestinal Helminths / K.A. Smith, K.J. Filbey, L.A. Reynolds [et al.] // *Mucosal Immunol*. — 2016. — № 9. — Pp. 428-443.
33. Sawant D.V. Regulatory T Cells Limit Induction of Protective Immunity and Promote Immune Pathology Following Intestinal Helminth Infection / D.V. Sawant, D.M. Gravano, P. Vogel [et al.] // *J Immunol*. — 2014. — № 192. — Pp. 2904-2912.
34. Tian F. B10 Cells Induced by *Schistosoma japonicum* Soluble Egg Antigens Modulated Regulatory T Cells and Cytokine Production of T Cells / F. Tian, X. Hu, K. Xian [et al.] // *Parasitol Res*. — 2015. — № 114 (10). — Pp. 3827-3834.
35. Van der Vlugt L.E. Interleukin 10 (IL-10)-producing CD1dhi Regulatory B Cells from *Schistosoma haematobium*-infected Individuals Induce IL-10-positive T Cells and Suppress Effector T-cell Cytokines / L.E. Van der Vlugt, J.F. Zinsou, A. Ozir—Fazalalikhani [et al.] // *J Infect Dis*. — 2014. — № 210. — Pp. 1207-1216.
36. Khan A.R. The Generation of Regulatory B Cells by Helminth Parasites / A.R. Khan, S. Amu, S.P. Saunders [et al.] // *Methods Mol Biol*. — 2014. — № 1190. — Pp. 143-162.
37. Akdis M. Mechanisms of allergen-specific Immunotherapy: Multiple Suppressor Factors at Work in Immune Tolerance to Allergens / M. Akdis, C.A. Akdis // *J Allergy Clin Immunol*. — 2014. — № 133. — Pp. 621-631.
38. De los Reyes Jiménez M. An anti-inflammatory Eicosanoid Switch Mediates the Suppression of Type-2 Inflammation by Helminth Larval Products / M. De los Reyes Jiménez, A. Lechner, F. Alessandrini [et al.] // *Sci Transl Med*. — 2020. — № 12. — P. 5.
39. Johnston C.J.C. A Structurally Distinct TGF- β Mimic from an Intestinal Helminth Parasite Potently Induces Regulatory T Cells // C.J.C. Johnston, D.J. Smyth, R.B. Kodali [et al.] // *Nat Commun*. — 2017. — №8 (1). — P. 1741.
40. Navarro S. Hookworm Recombinant Protein Promotes Regulatory T Cell Responses That Suppress Experimental Asthma / S. Navarro, D.A. Pickering, I.B. Ferreira [et al.] // *Sci Transl Med*. — 2016. — № 8. — P. 362.
41. Qiu S. *Schistosoma Japonicum* Infection Downregulates House Dust Mite-induced Allergic Airway Inflammation in Mice / S. Qiu, X. Fan, Y. Yang [et al.] // *PLoS One*. — 2017. — № 12. — P. 65.
42. Rzepecka J. Small Molecule Analogues of the Immunomodulatory Parasitic Helminth Product ES—62 Have Anti-allergy Properties / J. Rzepecka, M.L. Coates, M. Saggari [et al.] // *Int J Parasitol*. — 2014. — № 44. — Pp. 669-674.
43. Pineda M.A. ES—62, a Therapeutic Anti-inflammatory Agent Evolved by the Filarial Nematode *Acanthocheilonema viteae* / M.A. Pineda, F. Lumb, M.M. Harnett [et al.] // *Mol Biochem Parasitol*. — 2014. — № 194. — Pp. 1-8.
44. Buck A.H. Exosomes Secreted by Nematode Parasites Transfer Small RNAs to Mammalian Cells and Modulate Innate Immunity / A.H. Buck, G. Coakley, F. Simbari [et al.] // *Nat Commun*. — 2014. — № 5. — P. 5488.
45. Sun Y. Modulation of Dendritic Cell Function and Immune Response by Cysteine Protease Inhibitor from Murine Nematode Parasite *Heligmosomoides Polygyrus* / Y. Sun, G. Liu, Z. Li [et al.] // *Immunology*. — 2013. — № 138. — Pp. 370-381.
46. Cho M.K. TLR2-dependent Amelioration of Allergic Airway Inflammation by Parasitic Nematode Type II MIF in Mice / M.K. Cho, M.K. Park, S.A. Kang [et al.] // *Parasite Immunol*. — 2015. — № 37. — Pp. 180-191.
47. Bohnacker S. What Can Parasites Tell Us About the Pathogenesis and Treatment of Asthma and Allergic Diseases / S. Bohnacker, F. Troisi, M. de los Reyes Jiménez // *Front Immunol*. — 2020. — № 11. — P. 2106.