

УДК 616-022:571.27

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ АЛЛЕРГИИ, ВЫЗВАННОЙ КЛЕЩАМИ ДОМАШНЕЙ ПЫЛИ *DERMATOPHAGOIDES PTERONYSSINUS*

^{1,2}Морозова А.А., ¹Косякова Н.И., ²Прохоренко И.Р.

¹Больница Пуцинского научного центра Российской академии наук, Пуцино;

²Институт фундаментальных проблем биологии Российской академии наук – обособленное подразделение ФИЦ ПНЦБИ РАН (ИФПБ РАН), Пуцино, e-mail: honorikvudi@mail.ru

Клещи домашней пыли (*Dermatophagoides sp.*) являются наиболее распространенными источниками воздушных аллергенов. Аллергию вызывают экскреторные выделения клещей: личиночные шкурки, секрет латеральных желез и экскременты (фекальные шарики). Наиболее активные соединения содержатся в экскрементах клещей: протеазы, которые, предположительно, участвуют в пищеварении клеща, и небелковые соединения микробного происхождения. Род *Dermatophagoides* включает два распространенных вида *D. pteronyssinus* и *D. farinae*, белки-аллергены которых гомологичны и имеют аналогичные биологические активности. Идентифицировано более 20 аллергенов, наибольший вклад в развитие аллергической реакции вносят белки групп 1, 2 (более 50% общего аллерген-специфического IgE-ответа) и групп 4, 5, 7. Протеазы (группы 1, 3, 6 и 9), вызывающие передачу сигналов через протеолитические атаки, и липидсвязывающие белки (группы 2, 5, 7, 13, 14 и 21), которые могут переносить PAMPs липидной природы, играют ведущую роль в развитии аллергической реакции. Клещей домашней пыли следует рассматривать не только как организм, несущий собственные аллергены с характерными свойствами, но и как содержащий эндосимбиотические и другие микробные компоненты. В связи с этим необходимо уделять внимание идентификации микробных соединений, присутствующих в экстрактах клещей или среде их обитания, а также учитывать все рецепторы и сигнальные пути, которые вовлекаются в аллергический ответ.

Ключевые слова: клещи домашней пыли, белки-аллергены, Der p 2, Toll-подобные рецепторы, Th2-клетки

THE MOLECULAR BASES OF ALLERGY INDUCED BY HOUSE DUST MITES *DERMATOPHAGOIDES PTERONYSSINUS*

^{1,2}Morozova A.A., ¹Kosyakova N.I., ²Prokhorenko I.R.

¹Hospital of Pushchino Scientific Center, Russian Academy of Sciences, Pushchino;

²Institute of Fundamental Problems of Biology, Russian Academy of Sciences (PSCBR RAS), Pushino, e-mail: honorikvudi@mail.ru

House dust mites (*Dermatophagoides sp.*) are the most common sources of airborne allergens. Allergies are caused by mites excretions: larval skins, lateral gland secretion, and excrement (fecal pellets). The most active compounds are found in mites excrement: proteases, which are involved in the mites digestion, and non-protein compounds of microbial origin. The *Dermatophagoides* genus includes two common species, *D. pteronyssinus* and *D. farinae*, whose allergen proteins are homologous and have similar biological activities. More than 20 allergens have been identified. Proteins of groups 1, 2 (more than 50% of the total allergen-specific IgE response) and groups 4, 5, 7 make the largest contribution to the development of an allergic reaction. Proteases (groups 1, 3, 6, and 9) that triggering signaling via proteolytic attacks, and lipid binding proteins (groups 2, 5, 7, 13, 14, and 21) that can transfer lipid PAMPs play a key role in the development of allergic reactions. House dust mites should be considered as an organism contains own allergens with characteristic properties, endosymbiotic and other microbial components. Thus it is necessary to pay attention to the identification of microbial compounds in mites extracts or their habitat and to take into account all receptors and signaling pathways involved in the allergic response.

Keywords: house dust mites, allergen proteins, Der p 2, Toll-like receptors, Th2-cells

Клещи домашней пыли (HDM, *Dermatophagoides sp.*) являются одним из самых распространенных источников воздушных аллергенов во всем мире, сенсибилизация HDM затрагивает от 1% до 2% населения мира, что эквивалентно 65–130 миллионам человек [1]. С XVII в. известно, что вдыхание домашней пыли может вызвать астму и ринит. Однако только в 1964 г. группа, работающая с Рейндертом Воорхорстом и супружеской парой Фрица Т. Спиксма и Марис И. Спиксма-Боземан, продемонстрировала, что наличие HDM в образцах пыли вызвало симптомы астмы [2]. Экспериментальные доказательства

указывают на то, что HDM-специфические Th2-клетки играют центральную роль в аллергическом воспалительном ответе, продуцируя IL-4, IL-5, IL-13: IL-4 важен для аллергической сенсибилизации и продукции IgE; IL-5 обеспечивает выживаемость эозинофилов; IL-13 обуславливает плейотропные эффекты в легких [3].

Цель обзора: предоставить основные данные по содержанию аллергенов в экстракте клещей домашней пыли (HDM, *Dermatophagoides sp.*), описать возможные микробные компоненты, участвующие в индуцированной HDM поляризации T-клеток по Th2 типу.

Классификация аллергенов HMD по группам [3]

Группа	Свойства	Группа	Свойства
1	Цистеиновая протеаза	12	Хитиназа
2	MD-2-подобный липид-связывающий белок	13	Липокалин
3	Трипсин-подобная сериновая протеаза	14	Вителлогенин/аполипофорин-подобный белок
4	Амилаза	15	Хитиназа
5	Липид-связывающий белок	16	Гельсолин
6	Хемотрипсин-подобная сериновая протеаза	17	EF-Ca ²⁺ -связывающий белок
7	Липид-связывающий белок	18	Хитиназа
8	Глутатион-S-трансфераза	19	Антимикробный пептид
9	Коллагенолитическая сериновая протеаза	20	Аргининовая киназа
10	Тропомиозин	21	Липид-связывающий белок
11	Парамиозин	22	Липид-связывающий белок

Клещи домашней пыли относятся к семейству *Pyroglyphidae*, подклассу *Acari*, классу *Arachid*, роду *Anthropods*. Наиболее распространенными видами являются *Dermatophagoides pteronyssinus* и *Dermatophagoides farinae*. Существуют три вида экскреторных выделений клещей: личиночные шкурки, секрет латеральных желез и экскременты (фекальные шарики) [4]. Кроме идентифицированных HMD-аллергенов фекалии клеща содержат белковые и небелковые соединения, которые могут участвовать в активации врожденного иммунитета.

HMD рассматривается не только как носитель аллергена, а также как важный транспортер микробных PAMPs (консервативных молекулярных структур (паттернов), ассоциированных со специфическим патогеном), способных вызывать реакции врожденного иммунитета. Домашняя пыль, естественная среда обитания клещей, содержит большое количество ЛПС (липополисахарид, эндотоксин) и/или бактерий, а также β -глюканов и/или грибов, которые могут быть связаны с аллергенами HMD [5, 6]. Хитин, полимер из звеньев β -(1-4)-поли-N-ацетил-D-глюкозамина, входящий в состав экзоскелета клещей и обнаруженный в их фекалиях, поляризует иммунные ответы по типу Th1, Th2 и Th17 [7]. Было показано, что введение хитина *in vivo* в мышей рекрутирует IL-4-позитивные врожденные иммунные клетки, включая эозинофилы и базофилы [8]. Остальные примеси экстракта, такие как флагеллин и β -глюканы, активируют TLR5 и TLR2 соответственно [9]. Найденная в экстрактах клещей бактериальная рибосомальная РНК свидетельствует о наличии эндосимбионтов [10].

Аллергены HMD были классифицированы в соответствии с системой номенклатуры Линнея, которая поддерживается

Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) и Подкомитетом по номенклатуре Международного союза иммунологических обществ (IUIS). HMD-аллергены называются Der (первые три буквы рода *Dermatophagoides*), p или f (первая буква вида *pteronyssinus* или *farinae*) и число, представляющее порядок, в котором они были очищены или классифицированы [11]. Аллергены *D. pteronyssinus* и *D. farinae* гомологичны, имеют аналогичные биологические активности, среди них выделяют четыре класса соединений: протеазы; белки, имеющие сродство к липидам; непротеолитические ферменты и неферментативные компоненты (таблица).

Приблизительно 80–90% всех людей, страдающих аллергией на клещей, реагируют с частично выраженными аллергическими симптомами на аллергены основных групп – 1 и 2. Der p 23, впервые идентифицированный в 2013 г., также классифицируется как основной аллерген, поскольку он также имеет большое клиническое значение (уровень сенсибилизации около 70%). Специфичные для Der p 23 уровни IgE у тестируемых пациентов были сопоставимы с уровнями IgE с Der p 1 и Der p 2. Der p 1 и Der p 2 быстро элиминируются из фекальных гранул в водных растворах, тогда как Der p 23 элиминируется медленно и в меньших количествах [12]. Возможно, что Der p 23 способен напрямую активировать врожденную иммунную систему [13].

Белки первой группы рассматриваются как папаин-подобные цистеиновые протеазы; 3, 6 и 9 группы представляют собой трипсин-подобные, хемотрипсин-подобные и коллагенолитические сериновые протеазы соответственно. Эти протеазы, скорее всего, участвуют в пищеварении клеща, поскольку они были обнаружены в клетках отделенных от стенки кишечника и в фе-

калиях [14]. Однако в отличие от белков первой группы они играют незначительную роль в связывании с IgE. Протеазы *D. pteronissinus* активируют эозинофилы и бронхиальные эпителиальные клетки, инициируют высвобождение воспалительных медиаторов тучных клеток [15].

Группы 5, 7 и 21 могут связывать липиды, гликопротеины и гликолипиды для взаимодействия с врожденной иммунной системой и влиять на доставку антигена [16]. Аллергены этих групп выявляются примерно у 30% пациентов с аллергией на клещей домашней пыли и связаны с началом аллергической астмы [2]. Исследование структуры димеризованного Der p 5 показало наличие большого гидрофобного кармана, который может представлять собой сайт для связывания гидрофобных лигандов, позволяющий, подобно 2-й группе аллергенов HDM, транспортировать PAMPs липидной природы [17]. Der p 5 также стимулирует продукцию IL-6 и IL-8 в эпителиальных клетках дыхательных путей человека [18]. Аллергены группы 7 обладают сходной структурой с ЛПС-связывающим белком (LBP) [19, 20]. В отличие от белков группы 2 они не связывают ЛПС, но могут взаимодействовать с другими лигандами, обеспечивая активацию TLR 2-4 [21].

Согласно структурным гомологиям последовательностей аллергены групп 2, 13 и 14 могут быть отнесены к белкам, связывающим жирные кислоты и липиды [21]. Der p 2 демонстрирует структурную гомологию с корцептором TLR4 MD-2 (11% идентичности, 29% сходства), известным также как лимфоцитарный антиген 96 (LY96) [22, 23]. Однако наибольшее сходство последовательностей и трехмерных структур Der p 2 имеет с NPC2 (Niemann-Pick type C2 proteins, белки Нимана – Пика типа C2) – 23,5% идентичности, 44% сходства. При помощи анализов связывания липидов и масс-спектрометрии было выяснено, что Der p 2, а также его гомолог Der f 2, аналогично NPC2 связывают холестерин. Аллергены группы 13 связываются с жирными кислотами и другими липидами, такими как эйкозаноиды и ретиноиды. Аллергены HDM 14 группы гомологичны семейству липид-транспортирующих белков LLTP (large lipid transfer protein), включающему аполипофорные или вителлогенин-подобные белки, которые, как предполагается, обладают функциями накопления и транспорта энергии [23].

Другие аллергены HDM проявляют ферментативную активность: группы 4, 8 и 20 – представляют собой амилазы, глутатион-S-трансферазы и аргинин-ки-

назы соответственно, тогда как группы 12, 15 и 18 демонстрируют гомологию с хитиназами [3].

Белки тропомиозина и парамиозина составляют группы 10 и 11 соответственно. Тропомиозин Der p 10 также является второстепенным аллергеном, однако из-за высокой гомологии последовательности с другими тропомиозинами он является важным перекрестным аллергеном к продуктам животного происхождения и иногда связан с тяжелыми реакциями [2]. Der p 11, парамиозин клеща, играет вторичную роль у пациентов с респираторной формой аллергии на HDM, являясь основным аллергеном у пациентов с атопическим дерматитом. Аналогично Der p 14 и Der p 18, тропомиозин и парамиозин клеща не встречаются в фекалиях, что указывает на сенсбилизацию к этим аллергенам при контакте тела клеща с кожей. Было обнаружено, что контакт с кожей может вызывать аллергическую сенсбилизацию и даже может усиливать последующую респираторную аллергию на тот же антиген [24]. Группы 16 и 17 были идентифицированы как гельсолин-подобные и EF- Ca²⁺ связывающие белки [3].

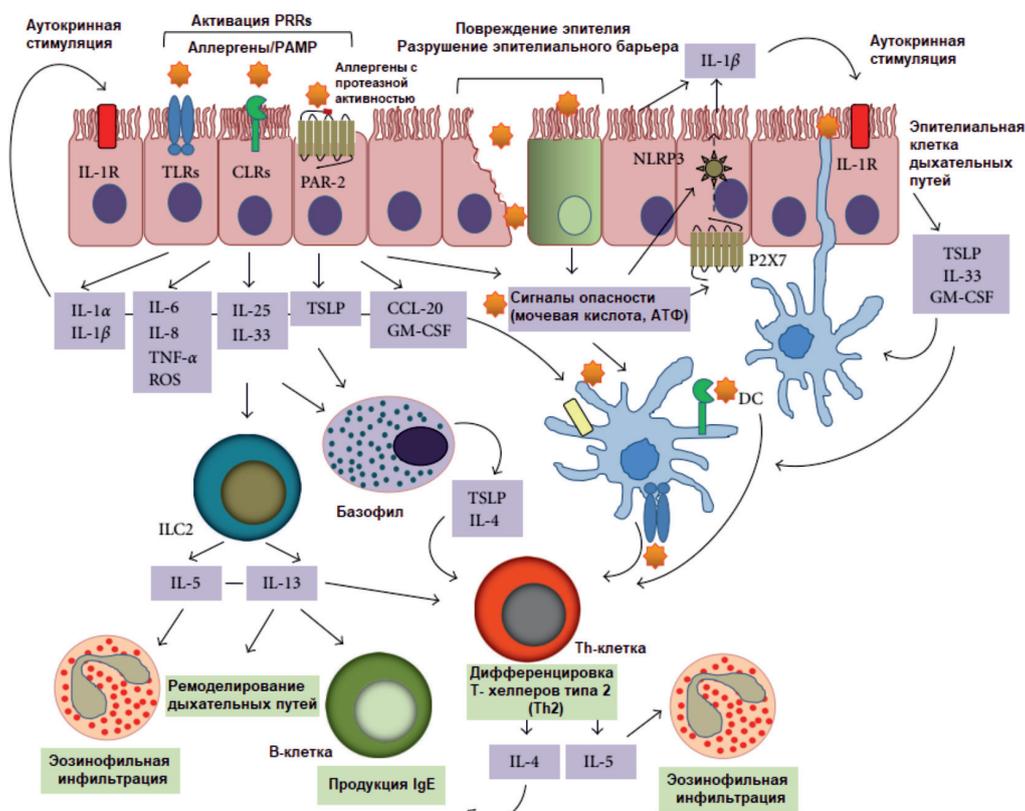
Исследования подтвердили важность Толл-подобных рецепторов (TLR) в развитии аллергии на клещей домашней пыли [25]. Совместная активация клеток экстрактом из HDM и эндотоксином может стимулировать TLR4-зависимое аллергическое воспаление дыхательных путей при очень низких уровнях ЛПС. Гомология Der p 2 и MD-2 обуславливает активацию TLR4-сигнального пути на клетках бронхиального эпителия через прямое взаимодействие с Der p 2 в отсутствие связывания ЛПС с MD-2 [16]. Модель сенсбилизации дыхательных путей Der p 2+ЛПС вызывала аллергическую астму у мышей дикого типа и MD-2-дефицитных, но не TLR4-дефицитных, что явно подтверждает, что Der p 2 может переносить ЛПС на TLR4. Аллергенность белков 2-й группы является следствием аутоадывантных свойств, что было подтверждено связыванием Der f 2 и ЛПС (афинность Der p 2 к ЛПС ниже, чем Der f 2) [26]. Der p 2 индуцирует аллергическую астму прямым связыванием с TLR4 или связыванием с TLR4 после взаимодействия с ЛПС [27]. Th2-смещенный ответ на Der p 2 при подкожном введении не зависит от функционального TLR4 (который, возможно, имеет защитную функцию против кожных аллергенов) [28].

Из-за наличия гидрофобного кармана в структуре белков-аллергенов HDM 2-й

группы кроме ЛПС с ними также могут связываться другие липидные соединения, которые потенциально могут активировать гетеродимеры TLR1/TLR2 и TLR2/TLR6, проявляющие сродство к бактериальным липопептидам/липопротеинам. Рекombинантный Der p 2 способен стимулировать гладкомышечные клетки дыхательных путей TLR4-независимым способом, через TLR2 по MyD88-зависимому сигнальному пути. [29]. Это указывает на то, что гидрофобный карман Der p 2 может транспортировать липиды, отличные от ЛПС, являющиеся лигандами TLR2. Der p 2 также способствует активации В-клеток человека через индукцию TLR4/MD-2 и NF-κB-зависимый синтез IL-1β, CXCL10, IL-8 и TNF-α [30]. *In vitro* показано, что Der p 2 взаимодействует с TLR4 при участии положительно заряженных аминокислотных остатков, индуцирует секрецию IL-6, IL-8 и MCP-1 в нормальных и аллергических лимфоцитах. Секретируемые в ответ на Der p 2 цитокины подавляют спонтанный апоптоз нейтрофилов [31], передача сигнала осуществляется при участии TLR4, Lyn, PI3K, Akt, ERK и NF-κB [32, 33].

Экстракт клещей *D. pteronyssinus* (DpE) стимулирует продукцию IL-4 и IL-13 в чувствительных к клещам базофилах при астме [34]. Показано, что DpE повышает экспрессию мРНК и секрецию белков MCP-1, IL-6 и IL-8 без участия протеаз, входящих в состав экстракта; в регуляции экспрессии MCP-1, IL-6 и IL-8 участвуют тирозинкиназа Src-семейства PKC δ и ERK, тогда как p38 MAPK участвует в регуляции экспрессии MCP-1 и IL-6 [35]. Следует отметить, что состав коммерческих экстрактов аллергенов из клещей домашней пыли может в значительной степени изменяться в зависимости от способа их подготовки, что приводит к их отличиям по ряду характеристик: содержание эндотоксина; различные количества основных групп аллергенов (Der p 1, Der p 2); отсутствие некоторых групп [14, 36]. Параллельно с исследованиями на экстрактах осуществляется изучение биологической активности рекомбинантных белков клеща (преимущественно исследуются белки 1, 2, 3, 6, 9 группы) [37].

Упрощенная модель иммунной активации при аллергии HDM представлена на рисунке.



Упрощенная модель HDM-индуцированной иммунной активации, приводящей к аллергической астме [Jacquet A., 2013 (с изменениями)]

Джекет предложил заменить классификацию аллергенов согласно их способности стимулировать врожденные иммунные реакции. В таком контексте две группы аллергенов играют решающую роль в НДМ-индуцированном врожденном иммунитете: протеазы (группы 1, 3, 6 и 9), которые непосредственно вызывают передачу сигналов через протеолитические атаки и липидсвязывающие белки (группы 2, 5, 7, 13, 14 и 21), которые могут переносить RAMPs на основе микробных липидов. Однако не выяснено, обладают ли липидсвязывающие белки собственной аллергенностью или их способность активировать клетки обусловлена связанными с ними липидами [3].

Заключение

Клещей домашней пыли следует рассматривать как организм, несущий как собственные аллергены с характерными свойствами, так и содержащий эндосимбиотические и/или загрязняющие микробные компоненты. Собственные аллергены представлены двумя основными группами: белки пищеварительного тракта, выделяющиеся в окружающую среду в составе фекальных шариков, и структурные белки клеща. Фекальные шарики имеют диаметр 10–40 мкм и поэтому могут откладываться не только на слизистой оболочке верхних дыхательных путей, но и попадать в легкие. Следует отметить, что микробные соединения, обнаруженные в клещах домашней пыли, в значительной степени участвуют в индуцированной НДМ Th2-поляризации посредством активации PRRs (рецепторов, распознающих молекулярные паттерны). В связи с этим необходимо уделять внимание идентификации микробных соединений, присутствующих в экстрактах или среде. Подробное изучение рецепторов и сигнальных путей, вовлеченных в аллергический ответ, позволит разработать более эффективное лечение для пациентов с аллергией на клещей домашней пыли.

Список литературы

- Calderón M.A., Linneberg A., Kleine-Tebbe J., De Blay F., de Rojas D.H.F., Virchow J.C., Demoly P. Respiratory allergy caused by house dust mites: what do we really know? *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015. vol. 136. no. 1. P. 38–48. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.10.012.
- Raulf M., Bergmann K. C., Kull S., Sander I., Hilger C., Brüning T., Jappe U., Müsken H., Sperl A., Vrtala S., Zahradnik E., Klimek L. Mites and other indoor allergens – from exposure to sensitization and treatment. *Allergo journal international*. 2015. vol. 24. no. 3. P. 68–80. DOI: 10.1007/s40629-015-0049-1.
- Jacquet A. Innate immune responses in house dust mite allergy. *ISRN allergy*. 2013. vol. 2013. DOI: 10.1155/2013/735031.
- Мокроносова М.А., Коровкина Е.С. Аллергия к клещам домашней пыли с позиций молекулярной аллергологии // *Медицинская иммунология*. 2012. Т. 14. № 4–5. С. 279–288.
- Douwes J., Zuidhof A., Doekes G., van der Zee S., Wouters I., Marike Boezen H., Brunekreef B. (1→ 3)- β -D-glucan and endotoxin in house dust and peak flow variability in children. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2000. vol. 162. no. 4. P. 1348–1354. DOI: 10.1164/ajrccm.162.4.9909118.
- Gregory L.G., Lloyd C.M. Orchestrating house dust mite-associated allergy in the lung. *Trends in immunology*. 2011. vol. 32. no. 9. P. 402–411. DOI: 10.1016/j.it.2011.06.006
- Lee C.G., Da Silva C.A., Dela Cruz C.S., Ahangari F., Ma B., Kang M. J., He C.H., Takyar S., Elias J.A. Role of chitin and chitinase/chitinase-like proteins in inflammation, tissue remodeling, and injury. *Annual review of physiology*. 2011. vol. 73. P. 479–501. DOI: 10.1146/annurev-physiol-012110-142250.
- Reese T.A., Liang H.E., Tager A.M., Luster A.D., Van Rooijen N., Voehringer D., Locksley R.M. Chitin induces accumulation in tissue of innate immune cells associated with allergy. *Nature*. 2007. vol. 447. no. 7140. P. 92. DOI: 10.1038/nature05746.
- Wilson R.H., Maruoka S., Whitehead G.S., Foley J.F., Flake G.P., Sever M. L., Zeldin D.C., Kraft M., Garantziotis S., Nakano H., Cook D.N. The Toll-like receptor 5 ligand flagellin promotes asthma by priming allergic responses to indoor allergens. *Nature medicine*. 2012. vol. 18. no. 11. P. 1705. DOI: 10.1038/nm.2920.
- Valerio C.R., Murray P., Arlian L.G., Slater J.E. Bacterial 16S ribosomal DNA in house dust mite cultures. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2005. vol. 116. no. 6. P. 1296–1300. DOI: 10.1016/j.jaci.2005.09.046.
- Chapman M.D., Pomés A., Breiteneder H., Ferreira F. Nomenclature and structural biology of allergens. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2007. vol. 119. no. 2. P. 414–420. DOI: 10.1016/j.jaci.2006.11.001.
- Weghofer M., Grote M., Resch Y., Casset A., Kneidinger M., Kopec J., Thomas W.R., Fernández-Caldas E., Kabesch M., Ferrara R., Mari A., Purohit A., Pauli G., Horak F., Keller W., Valent P., Valenta R., Vrtala S. Identification of Der p 23, a peritrophin-like protein, as a new major Dermatophagoides pteronyssinus allergen associated with the peritrophic matrix of mite fecal pellets. *The Journal of Immunology*. 2013. vol. 190. no. 7. P. 3059–3067. DOI: 10.4049/jimmunol.1202288.
- Mika A., Goh P., Holt D. C., Kemp D. J., Fischer K. Scabies mite peritrophins are potential targets of human host innate immunity. *PLoS neglected tropical diseases*. 2011. vol. 5. no. 9. P. e1331. DOI: 10.1371/journal.pntd.0001331.
- Calderón M.A., Kleine-Tebbe J., Linneberg A., De Blay F., de Rojas D.H.F., Virchow J.C., Demoly P. House dust mite respiratory allergy: an overview of current therapeutic strategies *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2015. vol. 3. no. 6. P. 843–855. DOI: 10.1016/j.jaip.2015.06.019.
- Wong C.K., Li M.L., Wang C.B., Ip W.K., Tian Y.P., Lam C.W. House dust mite allergen Der p 1 elevates the release of inflammatory cytokines and expression of adhesion molecules in co-culture of human eosinophils and bronchial epithelial cells. *International immunology*. 2006. vol. 18. no. 8. P. 1327–1335. DOI: 10.1093/intimm/dx1065.
- Thomas W.R. Hierarchy and molecular properties of house dust mite allergens. *Allergology International*. 2015. vol. 64. no. 4. P. 304–311. DOI: 10.1016/j.alit.2015.05.004.
- Mueller G.A., Gosavi R.A., Krahn J.M., Edwards L.L., Cuneo M.J., Glesner J., Pomés A., Chapman M.D., London R.E., Pedersen L.C. Der p 5 crystal structure provides insight into the group 5 dust mite allergens. *Journal of Biological Chemistry*. 2010. vol. 285. no. 33. P. 25394–25401. DOI: 10.1074/jbc.M110.128306.
- Kauffman H.F., Tamm M., Timmerman J.A.B., Borgner P. House dust mite major allergens Der p 1 and Der p 5 activate human airway-derived epithelial cells by protease-dependent and protease-independent mechanisms. *Clinical and Molecular Allergy*. 2006. vol. 4. no. 1. P. 5. DOI: 10.1186/1476-7961-4-5.

19. Mueller G.A., Edwards L.L., Aloor J.J., Fessler M.B., Glesner J., Pomés A., Chapman M.D., London R.E., Pedersen L.C. The structure of the dust mite allergen Der p 7 reveals similarities to innate immune proteins. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010. vol. 125. no. 4. P. 909–917. e4. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.12.016.
20. Tan K.W., Jobichen C., Ong T.C., Gao Y.F., Tiong Y.S., Wong K.N., Chew F.T., Sivaraman J., Mok Y.K. Crystal structure of Der f 7, a dust mite allergen from *Dermatophagoides farinae*. *PLoS One*. 2012. vol. 7. no. 9. P. e44850. DOI: 10.1371/journal.pone.0044850.
21. Thomas W.R., Hales B.J., Smith W.A. House dust mite allergens in asthma and allergy. *Trends in molecular medicine*. 2010. vol. 16. no. 7. P. 321–328. DOI: 10.1016/j.molmed.2010.04.008.
22. Конищева А.Ю., Гервазиева В.Б., Лаврентьева Е.Е. Особенности структуры и функции респираторного эпителия при бронхиальной астме // Пульмонология. 2014. № 5. С. 85–91.
23. Reginald K., Chew F.T. The major allergen Der p 2 is a cholesterol binding protein. *Scientific reports*. 2019. vol. 9. DOI: 10.1038/s41598-018-38313-9.
24. Banerjee S., Resch Y., Chen K. W., Swoboda I., Focke-Tejkl M., Blatt K., Novak N., Wickman M., van Hage M., Ferrara R., Mari A., Purohit A., Pauli G., Sibanda E.N., Ndlovu P., Thomas W.R., Krzyzanek V., Tacke S., Malkus U., Valent P., Valenta R., Vrtala S. Der p 11 is a major allergen for house dust mite-allergic patients suffering from atopic dermatitis. *Journal of Investigative Dermatology*. 2015. vol. 135. no. 1. P. 102–109. DOI: 10.1038/jid.2014.271.
25. Marichal T., Bedoret D., Mesnil C., Pichavant M., Goriely S., Trottein F., Cataldo D., Goldman M., Lekeux P., Bureau F., Desmet C. J. Interferon response factor 3 is essential for house dust mite-induced airway allergy. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2010. vol. 126. no. 4. P. 836–844. e13. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.06.009.
26. Ichikawa S., Takai T., Yashiki T., Takahashi S., Okumura K., Ogawa H., Kohda D., Hatanaka H. Lipopolysaccharide binding of the mite allergen Der f 2. *Genes to Cells*. 2009. vol. 14. no. 9. P. 1055–1065. DOI: 10.1111/j.1365-2443.2009.01334.x.
27. Ryu J.H., Yoo J.Y., Kim M.J., Hwang S.G., Ahn K.C., Ryu J.C., Choi M.K., Joo J.H., Kim C.H., Lee S.N., Lee W.J., Kim J., Shin D.M., Kweon M.N., Bae Y.S., Yoon J.H. Distinct TLR-mediated pathways regulate house dust mite-induced allergic disease in the upper and lower airways. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2013. vol. 131. no. 2. P. 549–561. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.07.050.
28. Stremnitzer C., Manzano-Szalai K., Starkl P., Willensdorfer A., Schrom S., Singer J., Reichart U., Akira S., Jensen-Jarolim E. Epicutaneously applied Der p 2 induces a strong Th2-biased antibody response in C57BL/6 mice, independent of functional TLR4. *Allergy*. 2014. vol. 69. no. 6. P. 741–751. DOI: 10.1111/all.12399.
29. Chiou Y.L., Lin C.Y. Der p2 activates airway smooth muscle cells in a TLR2/MyD88-dependent manner to induce an inflammatory response. *Journal of cellular physiology*. 2009. vol. 220. no. 2. P. 311–318. DOI: 10.1002/jcp.21764.
30. Tsai J.J., Liu S.H., Yin S.C., Yang C.N., Hsu H.S., Chen W.B., Liao E.C., Lee W.J., Pan H.C., Sheu M.L. Mite allergen Der-p2 triggers human B lymphocyte activation and Toll-like receptor-4 induction. *PLoS One*. 2011. vol. 6. no. 9. P. e23249. DOI: 10.1371/journal.pone.0023249.
31. Park B.S., Lee N.R., Kim M.J., Kim S.Y., Kim I.S. Interaction of Der p 2 with Toll-like receptor 4 and its effect on cytokine secretion. *Biomedical Science Letters*. 2015. vol. 21. no. 3. P. 152–159. DOI: 10.15616/BSL.2015.21.3.152.
32. Kim E.H., Lee J.S., Lee N.R., Baek S.Y., Kim E.J., Lee S.J., Kim I.S. Regulation of constitutive neutrophil apoptosis due to house dust mite allergen in normal and allergic rhinitis subjects. *PLoS One*. 2014. vol. 9. no. 9. P. e105814. DOI: 10.1371/journal.pone.0105814.
33. Kim D.H., Choi E., Lee J.S., Lee N.R., Baek S.Y., Gu A., Kim D.H., Kim I.S. House dust mite allergen regulates constitutive apoptosis of normal and asthmatic neutrophils via Toll-like receptor 4. *PLoS One*. 2015. vol. 10. no. 5. P. e0125983. DOI: 10.1371/journal.pone.0125983.
34. Shimizu Y., Shichijo M., Hiramatsu K., Takeuchi M., Nagai H., Takagi K. Mite antigen-induced IL-4 and IL-13 production by basophils derived from atopic asthma patients. *Clinical and Experimental Allergy*. 1998. vol. 28. no. 4. P. 497–503. DOI: 10.1046/j.1365-2222.1998.00267.x.
35. Lee J.S., Kim I.S., Ryu J.S., Yun C.Y. House dust mite *Dermatophagoides pteronissinus* increases expression of MCP-1, IL-6, and IL-8 in human monocytic THP-1 cells. *Cytokine*. 2008. vol. 42. no. 3. P. 365–371. DOI: 10.1016/j.cyto.2008.03.010.
36. Post S., Nawijn M.C., Hackett T.L., Baranowska M., Gras R., Van Oosterhout A.J.M., Heijink I.H. The composition of house dust mite is critical for mucosal barrier dysfunction and allergic sensitization. *Thorax*. 2012. vol. 67. no. 6. P. 488–495. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011-200606.
37. Thomas W.R. The advent of recombinant allergens and allergen cloning. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011. vol. 127. no. 4. P. 855–859. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.12.1084.