



Дендритные клетки дыхательных путей и аллергические заболевания

Е.А. Грищенко

Научно-клинический консультативный центр аллергологии и иммунологии

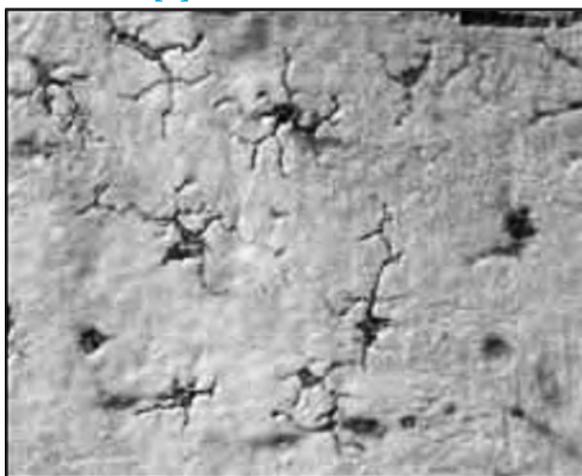
Airway dendritic cells and allergic diseases

E.A. Grishchenko

Different populations of dendritic cells were found in human airways. They have a different location and different functions. A large number of studies have demonstrated that airway dendritic cells play an important role in the development of allergic diseases such as allergic rhinitis and asthma. Especially important is the understanding of the mechanisms by which dendritic cells promotes the development of tolerance, but not allergic inflammation in response to contact with an allergen. This will allow creating new therapeutic opportunities in the treatment and prevention of allergic rhinitis and asthma.

Дендритные клетки (ДК) были обнаружены по всему эпителию (рисунок 1) дыхательных путей, включая нос, носоглотку, крупные про-

Рисунок 1. ДК в эпителиальном барьере [2]



водящие дыхательные пути, бронхи, бронхиолы и легочный интерстиций. Популяции ДК располагаются как выше, так и ниже базальной мембраны эпителия дыхательных путей, что позволяет им первыми реагировать на поступающие антигены [1].

ПОПУЛЯЦИИ ДК ЛЕГКИХ МЫШЕЙ

Популяции ДК легких мышей могут быть разделены на обычные ДК, экспрессирующие высокие уровни интегрина CD11c, и плазмоцитоидные ДК, экспрессирующие Siglec-H, Ly6C, B220 и низкий уровень CD11c. В свою очередь обычные ДК также делятся на CD103 и CD11b+ ДК. CD103 является αE интегрином, экспрессированным в высокой степени на участках слизистой. CD103 ДК тесно связаны с эпителием дыхательных путей. Они экспрессируют белки плотного контакта, позволяющие им закрепиться среди эпителиальных клеток. Здесь они располагают свои дендритные отростки, благодаря которым способны напрямую контактировать с содержимым просвета дыхательных путей. CD103 ДК легких были названы «интраэпителиальными» [1].

Вторая популяция ДК легких (CD11b+) располагается под базальной мембраной в проводящих дыхательных путях и в легочной паренхиме. Данная популяция обладает эффективной способностью примировать и стимулировать CD4 Т-клетки в легких. CD11b+ ДК играют важную роль во влиянии на аллергическое воспаление, обеспечивая выработку провоспалительных хемокинов, таких как TNF-α, и тимусом и активацией регулируемый хемокин (TARC)/CCL-17. Секреция данных хемокинов является важным шагом в развитии аллергического воспаления в результате привлечения в легкие Th2-клеток и эффекторных CD8 Т-клеток [1].

Хотя и обычные ДК вносят вклад в развитие толерантности к ингаляционным аллергенам, особое значение для данного процесса имеет третья популяция ДК легких – плазмоцитоидные ДК [1]. В отличие от обычных ДК, плазмоцитоидные ДК – «слабые» антиген-презентирующие клетки для CD4 Т-клеток, главным образом из-за их менее эффективной способности к процессингу антигена и низкой экспрессии костимулирующих молекул. Тем не менее существуют данные о том, что плазмоцитоидные ДК могут эффективно представлять антигены CD8 Т-клеткам [3]. После





взаимодействия с ингаляционными антигенами, в том числе аллергенами, плазмоцитоидные ДК способны активировать регуляторные Т-клетки – важнейший тип клеток, участвующих в развитии толерантности к антигенам [1].

ПОПУЛЯЦИИ ДК ЛЕГКИХ ЧЕЛОВЕКА

Популяции ДК легких человека (таблица 1) менее изучены, чем популяции ДК легких мышей.

делах интерстиция. Demedts и соавт. обнаружили CD1a+миелоидные ДК в тканях легких человека; интересно, что данные ДК были наиболее распространены в эпителии, в то время как CD1c миелоидные ДК чаще обнаруживались в подслизистом слое [1].

Плазмоцитоидные ДК экспрессируют BDCA2 (CD303), CD123 (рецептор IL-3) и иммуноглобулиноподобный транскрипт-7 (ILT7) [1].

Таблица 1. Популяции ДК легких человека [1]

Популяции ДК	Поверхностные маркеры	Примеры исследований идентификации ДК легких человека
Миелоидные ДК (тип 1)	CD11c ⁺ BDCA1 ⁺ (CD1c) MHC класса II (HLA-DR) ⁺	Demedts и соавт.: HLA-DR ⁺ CD11c ⁺ BDCA1 ⁺ миелоидные ДК, HLA-DR ⁺ CD11c ⁺ BDCA3 ⁺ миелоидные ДК, CD123 ⁺ BDCA2 ⁺ плазмоцитоидные ДК
Миелоидные ДК (тип 2)	CD11c ⁺ BDCA3 ⁺ (CD141) MHC класса II (HLA-DR) ⁺	Masten и соавт.: CD1c ⁺ CD11c ⁺ CD14-HLA-DR ⁺ миелоидные ДК, CD123 ⁺ CD11c ⁻ CD14-HLA-DR ⁺ плазмоцитоидные ДК (идентифицированы BDCA2 ⁺ плазмоцитоидные ДК) Bratke и соавт.: CD11c ⁺ HLA-DR ⁺ миелоидные ДК, CD123 ⁺ HLA-DR ⁺ плазмоцитоидные ДК в бронхоальвеолярной лаважной жидкости после воздействия аллергена
Плазмоцитоидные ДК	CD123 ⁺ , CD11c ⁻ BDCA2 ⁺ , BDCA4 ⁺ MHC класса II (HLA-DR) ⁺ ILT7 ⁺	Lommatzsch и соавт.: CD1a ⁺ CD11c ⁺ HLA-DR ⁺ миелоидные ДК, CD1a ⁻ CD11c ⁺ HLA-DR ⁺ миелоидные ДК и CD123 ⁺ HLA-DR ⁺ плазмоцитоидные ДК в бронхоальвеолярной лаважной жидкости в норме и при патологии

Тем не менее, как у мышей, они могут быть разделены на две основные группы: миелоидные ДК (также называются «обычные» ДК) и плазмоцитоидные ДК [1].

Недавно для выделения миелоидных и плазмоцитоидных ДК была использована экспрессия интегрина CD11c в сочетании с экспрессией антигена к BDCA (blood dendritic cell antigen – антиген ДК крови). На основании экспрессии поверхностных маркеров BDCA1 и BDCA3 миелоидные ДК могут быть разделены на миелоидные ДК 1 типа, которые экспрессируют BDCA1 (CD1c), и миелоидные ДК 2 типа, которые экспрессируют BDCA3 (CD141) [1].

Экспрессия CD1a определяет другую популяцию миелоидных ДК, что также было продемонстрировано в легких человека. CD11c⁺CD1a⁺ ДК могут дифференцироваться в клетки Лангерганса эпителия, в то время как CD11c⁺CD1a⁻ миелоидные ДК восполняют запас миелоидных ДК в пре-

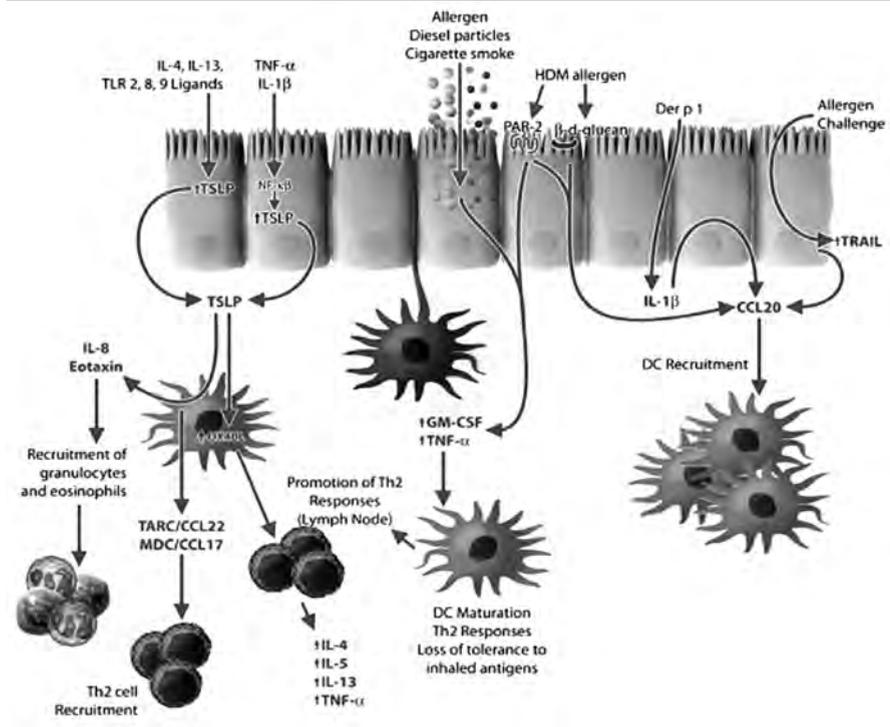
Эксперименты с очищенными популяциями ДК из хирургических образцов показали, что оба типа миелоидных ДК легких экспрессируют мРНК TLR (TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR6 и TLR8) и продуцируют провоспалительные цитокины (TNF-α, IL-1β, IL-6 и IL-8) в ответ на TLR2- и TLR4-лиганды. Хотя оба типа клеток также экспрессируют TLR3, специфические лиганды индуцируют высвобождение цитокинов только у BDCA-1+ легочных ДК (но не у BDCA-3+). Напротив, плазмоцитоидные ДК экспрессируют только TLR7 и TLR9. Плазмоцитоидные ДК выделяют провоспалительные цитокины в ответ на имиквимод (TLR7) и IFN-α – в ответ на CpG олигонуклеотиды (TLR9) [4].

МИГРАЦИЯ ДК В ДЫХАТЕЛЬНЫЕ ПУТИ ПРИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Исследования, проведенные в человеческой популяции, продемонстрировали аллерген-инду-



Рисунок 2. Взаимодействие ДК дыхательных путей и эпителиальных клеток, относящееся к патогенезу аллергической астмы [1]



цированную миграцию ДК в дыхательные пути. В одном из таких исследований были получены бронхиальные биоптаты пациентов с аллергической астмой (с сенсибилизацией более чем к одному аллергену) до и спустя 4–5 часов после локального воздействия клещей домашней пыли. Иммунофлуоресцентное окрашивание слизистой бронхов показало значительное увеличение числа CD1c+HLA-DR+ миелоидных ДК в ответ на воздействие аллергена. Одновременное снижение числа циркулирующих в крови CD11c+ миелоидных ДК позволило предположить, что данные клетки были привлечены в дыхательные пути из крови за счет аллергенной стимуляции [1].

В другом подобном исследовании увеличение числа миелоидных и плазмоцитоидных ДК в образцах бронхоальвеолярной лаважной жидкости у пациентов с аллергической астмой наблюдалось в течение 24 часов после аллергенной провокации (клещи домашней пыли, райграсс и береза); одновременно отмечалось снижение числа ДК крови [1].

Еще одно исследование пациентов с астмой показало снижение CD11c+ ДК в крови через 3 часа после воздействия аллергенов амброзии или клещей домашней пыли [1].

В одном из исследований экспериментально вызванной астмы у мышей и крыс было зафиксировано 80-кратное увеличение числа миелоидных ДК в слизистой дыхательных путей и в бронхоальвеолярной лаважной жидкости [5].

В другом исследовании с помощью метода проточной цитометрии были определены уровни циркулирующих миелоидных ДК 2 типа у здоровых людей (n=19), пациентов с атопией без астмы (n=18), пациентов с легкой атопической астмой (n=18) и пациентов со средней/тяжелой атопической астмой (n=16). В результате количество циркулирующих миелоидных ДК 2 типа было значительно ниже у пациентов с атопией по сравнению с груп-

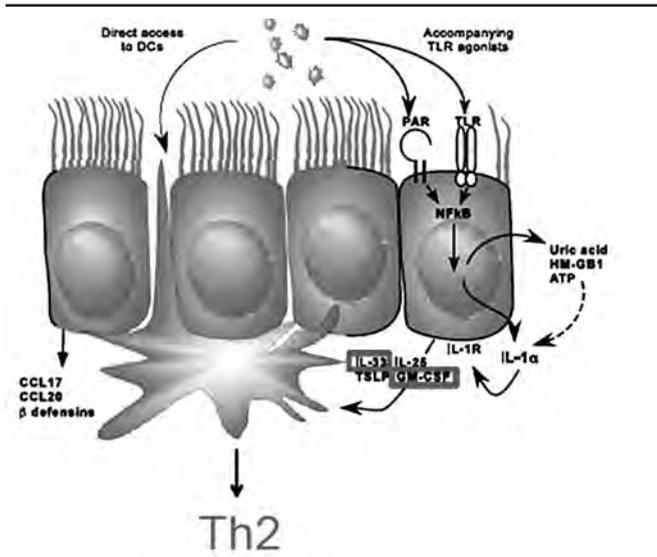
пой здорового контроля и у пациентов с астмой по сравнению с пациентами с атопией без астмы. По мере увеличения степени тяжести аллергии и астмы отмечалась тенденция к снижению уровня циркулирующих миелоидных ДК 2 типа. Наибольшие различия наблюдались между группой пациентов со средней/тяжелой атопической астмой (430,78±48,91/мл) и группой здорового контроля (767,05±101,64/мл, p<0,05) [6].

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ДК С ЭПИТЕЛИАЛЬНЫМИ КЛЕТКАМИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Во время сенсибилизации и последующих контактов с аллергеном ДК активно взаимодействуют с расположенными рядом эпителиальными клетками, что играет потенциальную роль для модуляции воспалительных реакций на аллергены [1, 2].

ДК и эпителиальные клетки экспрессируют специфические поверхностные белки и цитокины, которые способны модулировать функцию друг друга. Взаимодействие между ними путем экспрессии и секреции таких белков, как тимусный стромальный лимфопоэтин (TSLP), OX40-лиганд (OX40L), GM-CSF, CCL20 и др. (рисунок 2), спо-

Рисунок 3. Взаимодействие ДК и эпителиальных клеток при воспалительном процессе [2]



способствует продукции воспалительных цитокинов и активации воспалительных клеток [1].

Молекула межклеточной адгезии (ICAM), экспрессируемая эпителиальными клетками, может связываться с молекулой, ассоциированной с функцией лейкоцитов-1 (LFA-1), экспрессируемой незрелыми ДК. Эпителиальные клетки у пациентов с аллергическим ринитом и астмой экспрессируют повышенные уровни ICAM. Экспрессия ICAM эпителиальными клетками косвенно регулируется воспалительными цитокинами TNF- α и IL-1 или непосредственным действием бактерий и вирусов. Взаимодействие ICAM-1/LFA-1 способствует адгезии между ДК и Т-клетками, участвуя в индукции Th1-ответа. Другая молекула адгезии, которая может играть важную роль во взаимодействии ДК и эпителиальных клеток, – Е-кадгерин, она экспрессируется бронхиальными эпителиальными клетками и незрелыми ДК. Важно отметить, что для того, чтобы ДК покинули эпителий и направились в лимфатические узлы, необходимо снижение экспрессии Е-кадгерина [4].

Активация аллергенами паттерн-распознающих рецепторов на эпителиальных клетках (например, TLR4) или протеазой активированных рецепторов приводит к производству хемокинов и цитокинов эпителиального происхождения (рисунок 3), которые посредством ДК запускают Th2-иммунный ответ. Эпителиальные клетки и другие клетки врожденного иммунитета также создают

эндогенные сигналы опасности, к которым относится мочевая кислота, АТФ и др., способные оказывать подобное влияние на ДК [2].

В одном из исследований (случай–контроль) изучалась экспрессия бронхиальными эпителиальными клетками и миелоидными ДК 1 типа, полученными из мокроты человека, факторов транскрипции, связанных с Th2-типом иммунного ответа. Результаты исследования основывались на данных пациентов с легкой астмой (n=13) в сравнении с группой здорового контроля (n=11). У пациентов с астмой была повышена экспрессия мРНК TSLP, IL-33 и POSTN бронхиальными эпителиальными клетками (p=0,001, p=0,05 и p=0,04 соответственно) и мРНК OX40L и CCL17 миелоидными ДК 1 типа (p=0,003 и p=0,0001 соответственно). Отмечалась выраженная ассоциация экспрессии мРНК TSLP бронхиальными эпителиальными клетками с экспрессией мРНК OX40L миелоидными ДК 1 типа (R=0,65, p=0,001) и менее сильная ассоциация с экспрессией мРНК CCL17. Экспрессия мРНК IL-33 бронхиальными эпителиальными клетками была ассоциирована с экспрессией мРНК OX40L миелоидными ДК 1 типа (R=0,42, p=0,04); ассоциации с экспрессией мРНК CCL17 миелоидными ДК 1 типа установлено не было [7].

АКТИВАЦИЯ ДК В ОТВЕТ НА РАСПОЗНАВАНИЕ АЛЛЕРГЕНА

Обычно в ответ на ингаляцию большинства аллергенов развивается толерантность, и при хроническом воздействии аллергена воспаление не наблюдается. Лучше всего это демонстрируется в модели антигена овальбумина, при введении которого в дыхательные пути наивных мышей (не встречавшихся ранее с данным аллергеном) наблюдается толерантность к последующим введениям овальбумина. Поэтому в течение долгого времени механизм развития сенсibilизации к аллергенам оставался загадкой. Позже стало известно, что для активации ДК требуется сигнал опасности, который может находиться в самом аллергене либо в сопутствующем микробном окружении. Наиболее клинически значимые аллергены способны непосредственно активировать ДК или эпителиальные клетки [8]. Взаимодействие клещей домашней пыли с рецептором dectin-2 на мышинных ДК костномозгового

происхождения приводило к синтезу и высвобождению из ДК цистеиновых лейкотриенов. Кроме того, было показано, что аллергены, содержащие протеазы, активируют PAR-2 на легочных миелоидных ДК, что способствует аллергическому воспалению и гиперреактивности дыхательных путей [1].

Однако другие аллергены (например, экспериментальный аллерген овальбумин) не имеют каких-либо внутренних активирующих свойств. Активации ДК такими аллергенами могут способствовать загрязняющие молекулы или факторы окружающей среды (респираторные вирусы, аэрополлютанты). Piggott и соавт. показали, что низкий уровень агонистов TLR4 вместе с овальбумином побуждают ДК, способствуя их созреванию, к индукции Th2-ответа [8].

Пациенты с аллергией редко обладают гиперчувствительностью только к одному аллергену, поэтому предполагается, что сенсibilизация к одному аллергену способствует сенсibilизации к нескольким другим аллергенам, что может осуществляться за счет ДК. Используя мышиную модель, van Rijt и соавт. показали, что при хроническом воспалении, индуцированном одним антигеном (FBS белки), ДК легких способствовали Th2-воспалительным реакциям на другие потенциальные аллергены (OVA) несмотря на отсутствие предварительной сенсibilизации к ним [1].

МИГРАЦИЯ ДК В ЛИМФАТИЧЕСКИЕ УЗЛЫ

Из слизистых легких ДК мигрируют в Т-зависимые зоны регионарных лимфатических узлов, где презентуют антигены Т-лимфоцитам и инициируют ответы Т-клеток. Миграция ДК осуществляется в ответ на градиент хемокинов CCL19 и CCL21, взаимодействующих с рецептором ДК CCR7, который экспрессируется после поглощения антигена. Показано, что CCR7-опосредованная миграция ДК в лимфатические узлы играет важную роль в поддержании равновесия между аллергическим ответом и толерантностью. В мышиную модель показано, что повышенная экспрессия CCR7 ДК костномозгового происхождения приводила к усилению миграции CD11c⁺ ДК в регионарные лимфатические узлы, что сопровождалось развитием симптомов астмы (включая повышение уровня IgE в сыворотке

крови и гиперреактивность дыхательных путей). Поэтому гиперэкспрессия CCR7 ДК может способствовать развитию аллергических реакций в легких. Однако в другой модели было показано решающее значение ДК в CCR7-опосредованной миграции нетоксичных антигенов в бронхиальные лимфатические узлы для развития толерантности к ним [1].

Другие рецепторы хемокинов также способствуют миграции ДК в лимфатические узлы. Это подтверждается исследованием, в котором у мышей с plt-мутацией, приводящей к нарушению передачи CCR7-сигналов, способность развития Th2-ответов на овальбумин была сохранена [1].

В мышинных моделях аллергической астмы показано, что экспозиция аллергенов клещей домашней пыли, как и овальбумина, индуцирует миграцию ДК легких в регионарные лимфатические узлы, которая происходит уже в первый день после ингаляционного воздействия аллергена. Ферментативная активность аллергенов, таких как цистеин-протеаза Der p 1 (*Dermatophagoides pteronyssinus*), вызывает разрушение плотных эпителиальных контактов, обеспечивая потенциальный механизм, с помощью которого CD103 ДК начинают миграцию в лимфатические узлы. Важность миграции ДК в лимфатические узлы для развития воспаления дыхательных путей была продемонстрирована в гуманизированной модели тяжелого комбинированного иммунодефицита у мышей. В этой модели ингибирование воспаления дыхательных путей, вызванного клещами домашней пыли, было аннулировано антителами к CCL19 [1].

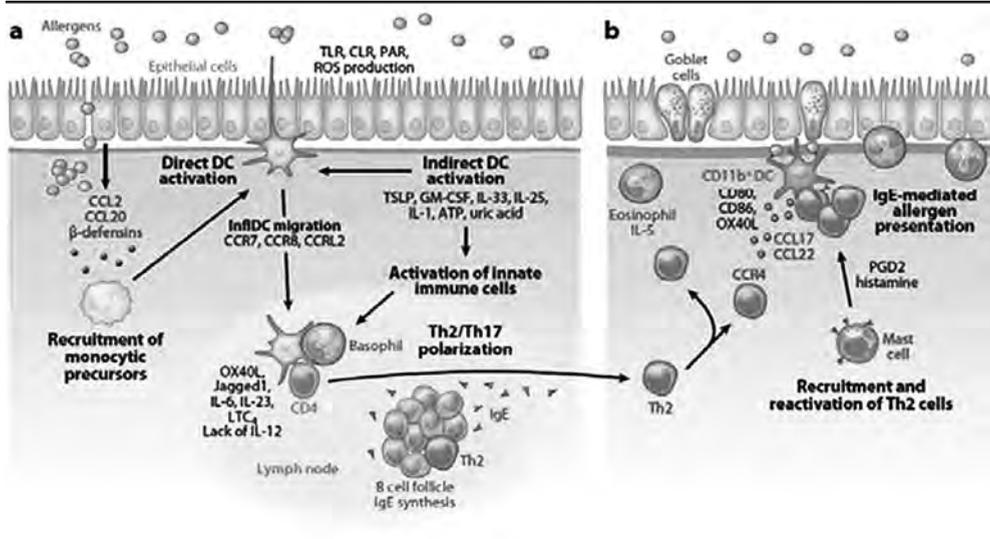
После распознавания аллергена специфическими IgE тучные клетки вырабатывают гистамин, PGD2 и нейтральные протеазы. Было показано, что PGD2 замедляет миграцию ДК дыхательных путей к дренирующим лимфатическим узлам, что может привести к накоплению ДК в легких в ответ на действие аллергена [5].

ДК И ИНДУКЦИЯ TH2-ОТВЕТА

Существует множество потенциальных механизмов, приводящих к индукции Th2-ответа за счет ДК. Секреция IL-6, экспрессия OX40L и сигналы, опосредованные поверхностными клеточными молекулами (например, c-Kit и Notch ligand jagged-2), способствуют образованию Th2-клеток [1].



Рисунок 4. Роль ДК в воспалении и поляризации Т-клеток [2]



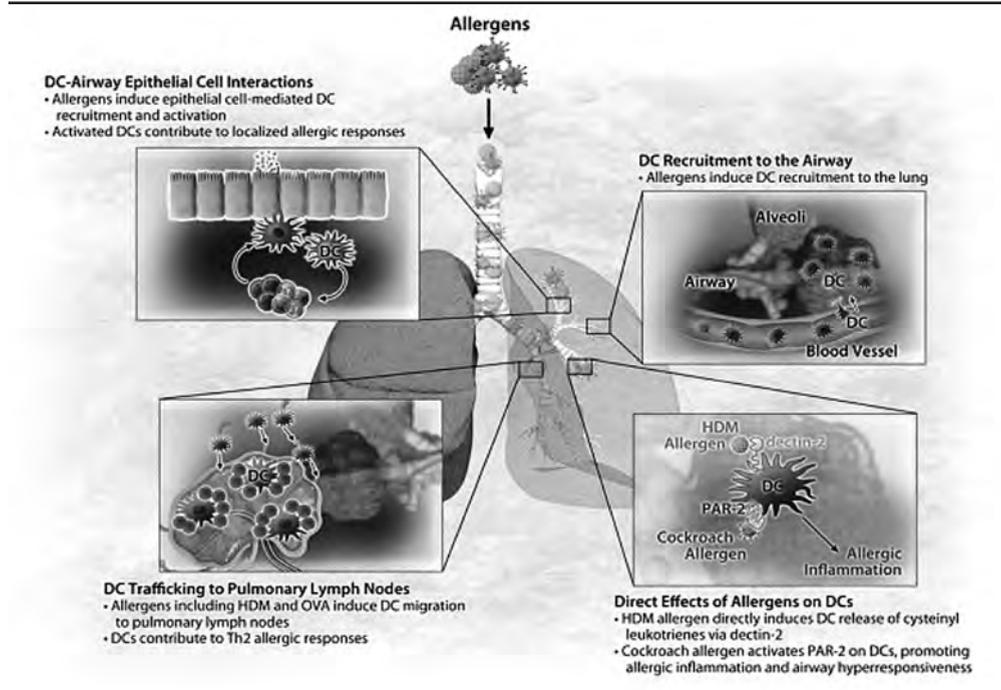
Активация ДК легких мышей под действием клещей домашней пыли является необходимым и достаточным условием для индукции Th2-сенсibilизации к клещам домашней пыли. ДК легких также играют решающую роль в развитии хронической фазы аллергического воспаления, продуцируя хемокины, которые привлекают другие воспалительные клетки в периферические ткани (рисунок 4). Кроме того, аллерген-специфические IgE и IgG1 путем стимуляции FcεRI и FcγRIII активируют ДК и, таким образом, усиливают Th2-иммунный ответ [2].

Миелоидные ДК дыхательных путей способны индуцировать Th2-ответ в медиастиальных лимфатических узлах. У мышей, которые в большом количестве экспрессируют TSLP в легких, активный Th2-ответ в дыхательных путях обусловлен ДК. В дыхательных путях пациентов с астмой количество TSLP повышено, и он может активировать миелоидные ДК для примирования наивных CD4 Т-клеток и их диф-

ференцировки в Th2-клетки. Было установлено, что Th2-«перекос», индуцированный TSLP-активированными ДК, зависит от OX40L (костимулирующая молекула, для которой показана решающая роль в развитии аллергического воспаления легких). Другие костимулирующие молекулы, экспрессируемые ДК, также могут играть решающую роль в развитии астмы. Во время эозинофильного воспаления дыхательных путей, особенно при контакте с Th2-клетками, повышается экспрессия CD40, CD80, CD86, индуцируемого костимулирующего лиганда и лиганда запрограммированной гибели-1 ДК легких [8].

Значение миелоидных ДК для вторичного иммунного ответа дополнительно подтверждается исследованием, в котором элиминация миелоидных ДК в момент аллергенного воздействия при-

Рисунок 5. Регуляция аллергического воспаления легких с помощью ДК (упрощенная схема, демонстрирующая локализацию ДК и их роль в развитии аллергических реакций, связанных с патогенезом астмы) [1]



вела к подавлению всех симптомов астмы, в том числе воспаления дыхательных путей, гиперплазии бокаловидных клеток и бронхиальной гиперреактивности. После интратрахеального введения миелоидных ДК симптомы заболевания возникли вновь [8].

Для создания эффективного иммунного ответа ДК легких необходимо подавить регуляторные Т-лимфоциты, что, вероятно, осуществляется за счет синтеза IL-6, который противодействует CD4+CD25+ регуляторным Т-лимфоцитам. Регуляторные Т-лимфоциты, экспрессируя TGF- β и IL-10, регулируют воспаление дыхательных путей. В моделях астмы снижение экспрессии TGF- β усиливало симптомы заболевания. У мышей, лишенных фактора транскрипции RunX3, который участвует в передаче сигнала TGF- β , спонтанно возникли симптомы астмы, и значительно увеличилось число альвеолярных миелоидных ДК, имеющих зрелый фенотип с повышенной экспрессией MHC II, OX40L и CCR7. У мышей, устойчивых к индуцированной клещами домашней пыли астме и гиперчувствительности дыхательных путей, уменьшение числа регуляторных Т-лимфоцитов приводило к увеличению числа легочных миелоидных ДК с повышенной экспрессией MHC II, CD80 и CD86 и усилению способности стимулировать пролиферацию Т-клеток и продукцию Th2-цитокинов [8].

Также ДК высокоэффективны в рестимуляции Т-клеток памяти [1].

ДК И ИНДУКЦИЯ ТОЛЕРАНТНОСТИ

Доказательства того, что плазмоцитоидные ДК обеспечивают защиту от воспалительных реакций на нетоксичные антигены, были получены в мышинных моделях овалбумин-индуцированной астмы. De Heeg и соавт. показали, что элиминация плазмоцитоидных ДК во время ингаляции овалбумина привела к развитию симптомов астмы (включая эозинофилию дыхательных путей и синтез цитокинов Th2-клетками), в то время как адаптивный перенос плазмоцитоидных ДК мышам до развития сенсибилизации к овалбумину препятствовал развитию заболевания [1].

Было установлено, что количество плазмоцитоидных ДК в младенчестве имеет обратную корреляцию с частотой развития астмы в первые 5 лет жизни [3].

Возможный механизм, с помощью которого плазмоцитоидные ДК ингибируют аллергическое воспаление дыхательных путей, заключается в их способности вырабатывать большие концентрации IFN- α в ответ на стимуляцию вирусами или некоторыми антагонистами TLR. Следует подчеркнуть, что этот механизм был продемонстрирован в исследованиях не на человеке. Недавние *in vitro* исследования циркулирующих наивных CD4 Т-клеток у человека показали, что IFN- α блокирует Th2 через подавление GATA-3 (основного фактора транскрипции Th2). Кроме того, IFN- α блокирует секрецию IL-4, IL-5 и IL-14 Th2-клетками. Таким образом, *in vivo* плазмоцитоидные ДК могут оказывать тормозящее действие на развитие Th2-воспалительных реакций с помощью секреции IFN- α [1].

Отрицательный сигнал, который поступает от плазмоцитоидных ДК Т-клеткам и миелоидным ДК, может быть связан с высоким уровнем экспрессии лиганда запрограммированной гибели-1. Кроме того, плазмоцитоидные ДК могут синтезировать индоламин-2,3-диоксигеназу, которая обладает выраженной ингибирующей активностью в отношении пролиферации Т-клеток и подавляет воспалительные заболевания дыхательных путей. Была продемонстрирована экспрессия индоламин-2,3-диоксигеназы CD11c+ ДК легких. Другое объяснение толерогенных свойств плазмоцитоидных ДК связано с их незрелым фенотипом, поскольку было установлено, что незрелые ДК могут активировать регуляторные Т-лимфоциты [8].

Толерогенная роль плазмоцитоидных ДК тонко связана с условиями антигенного воздействия и присутствующими патоген-ассоциированными молекулярными паттернами. В стабильном состоянии плазмоцитоидные ДК играют толерогенную роль при аллергической астме; однако при наличии сигналов опасности и инфекционных агентов толерогенный эффект отменяется. Это подтверждается следующим исследованием: адаптивный перенос плазмоцитоидных ДК от сенсибилизированных доноров к сенсибилизированному реципиенту продемонстрировал тормозящее влияние на развитие аллергической астмы, вызванной клещами домашней пыли, в мышинных моделях. Но этот эффект был аннулирован, когда перенесенные плазмоцитоидные ДК были инфи-

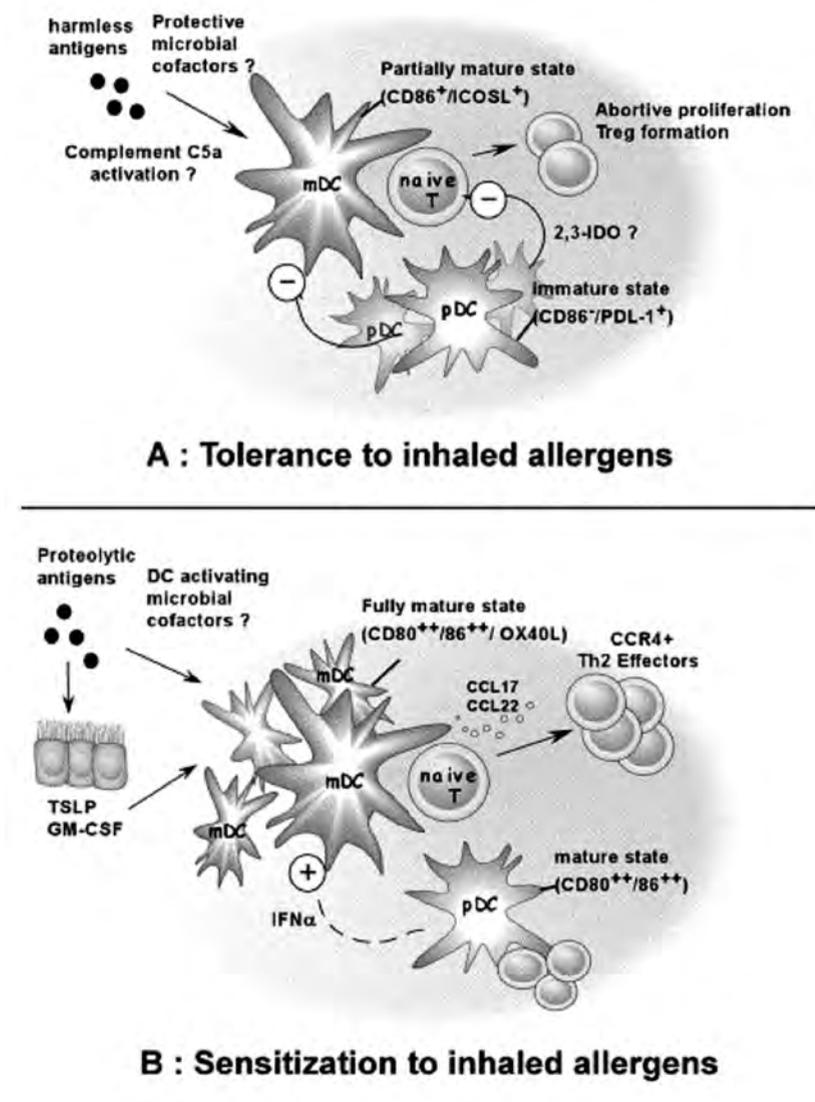


цированы респираторным синцитиальным вирусом. Интересен тот факт, что *ex vivo* инфицированные респираторным синцитиальным вирусом плазмоцитоподобные ДК человека экспрессируют более высокие уровни костимулирующей молекулы CD86 для Т-клеток и провоспалительного цитокина IL-8, что предположительно свидетельствует об их роли в запуске иммунного ответа, а не толерантности к присутствующему респираторному синцитиальному вирусу. Другое исследование показало, что в то время как инфицирование низкими дозами *Chlamydia pneumoniae* способствует сенсibilизации и развитию аллергической астмы, высокие дозы *Chlamydia pneumoniae* приводят к увеличению числа плазмоцитоподобных ДК и регуляторных Т-лимфоцитов в легких и препятствуют сенсibilизации в мышинных моделях [3].

В одном из исследований отмечалось значительное снижение пролиферации Derg p 2-специфических Т-клеток и продукции Th2-цитокинов после активации Т-клеток пациентов с аллергией на клещей домашней пыли аутологичными Derg p 2-активированными ДК, инкубированными с IL-10. Данные Т-клетки были менее чувствительны к реактивации Derg p 2 и обладали способностью подавлять Derg p 2-специфические Th2-клетки. Таким образом, дифференцированные в присутствии IL-10 и активированные аллергеном ДК давали начало толерогенным ДК, которые индуцировали аллерген-специфические регуляторные Т-клетки 1 типа (Tr1-клетки) [9].

Если плазмоцитоподобные ДК способствуют толерантности, а миелоидные – иммунному ответу, можно предположить, что баланс между этими

Рисунок 6. Иммунная регуляция ДК в легких



В обычных условиях (рисунок А) при отсутствии каких-либо сигналов опасности ингаляционные антигены захватываются миелоидными и плазмоцитоподобными ДК легких, которые переносят антиген в медиастинальные лимфатические узлы. Здесь частично зрелые миелоидные ДК генерируют кратковременный сигнал для деления антиген-специфических Т-клеток, но их дифференцировки в эффекторные клетки не происходит, и они погибают. Также некоторые Т-клетки могут дифференцироваться в регуляторные Т-лимфоциты. Плазмоцитоподобные ДК в дренирующих лимфатических узлах влияют на генерацию Т-эффекторных клеток, вероятно, создавая отрицательные сигналы (индоламин-2,3-диоксигеназа и лиганд запрограммированной гибели-1) для Т-клеток и миелоидных ДК. Также плазмоцитоподобные ДК активируют регуляторные Т-лимфоциты. При воспалительных заболеваниях (рисунок В) миелоидные ДК прибывают в дренирующие лимфатические узлы в виде полностью зрелых клеток. Антиген-специфические Т-клетки подвергаются пролиферации, генерируя эффекторные клетки. С другой стороны, плазмоцитоподобные ДК также приобретают зрелый фенотип и приводят к дифференцировке антиген-специфических Т-клеток в эффекторные клетки [8].





популяциями четко контролируется. Например, воздействие Flt-3 лиганда (цитокин, который вызывает дифференцировку плазмоцитоидных ДК) на сенсibilизированных мышей уменьшает все симптомы астмы. Kohl и соавт. продемонстрировали, что блокада рецептора анафилатоксина C5a при первичной иммунной реакции на клещей домашней пыли или овальбумин позволяет значительно улучшить Th2-ответ путем преимущественной активации миелоидных, а не плазмоцитоидных ДК [8].

ДК И АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ

В одном из исследований пациентов с аллергическим ринитом изучались различные характеристики ДК слизистой носа и кожи и способность ДК крови секретировать цитокины и обеспечивать ответы CD4 T-клеток после местного воздействия аллергена *in vivo*. В результате было установлено, что у пациентов с аллергическим ринитом местное воздействие аллергенов приводит к увеличению числа плазмоцитоидных и миелоидных ДК в слизистой носа (спустя 8 часов) и в коже (спустя 8–48 часов). Полученные данные свидетельствуют о том, что при аллергическом рините наблюдаются не только локальные, но и системные изменения ДК. В слизистой носа и в коже были обнаружены дефекты IL-10 и IFN- α . Также отмечалось снижение экспрессии IL-10 и IL-12 миелоидными ДК крови. Способность активированных плазмоцитоидных ДК синтезировать IFN- α и провоцировать выработку IL-10 CD4 T-клетками при аллергическом рините была снижена, тогда как миелоидные ДК способствовали дифференцировке Th2- и Th17-лимфоцитов [10].

Jan Klein и соавт. показали, что у пациентов с симптомами круглогодичного аллергического ринита количество миелоидных ДК (CD11c+/MHCII+) в эпителии и собственной пластинке слизистой носа выше, чем в группе здорового контроля. Более того, данные ДК имели более активный (CD86+) фенотип и были найдены в непосредственной близости от T-лимфоцитов. Авторы объясняют различия в численности ДК между пациентами с круглогодичным аллергическим ринитом и здоровыми людьми постоянным воздействием значимого аллергена, вызывающего персистирующее воспаление [4].

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДК

Изучение применения топических кортикостероидов у пациентов с астмой и аллергическим ринитом показали прямую корреляцию между уменьшением количества и снижением функции ДК дыхательных путей и клинической эффективностью данных препаратов [5]. Следует отметить, что ингаляционные кортикостероиды приводят к значительному уменьшению числа ДК в слизистой бронхов [1].

Рассмотрение астмы в качестве «эпителиальной болезни» позволит создать важные терапевтические стратегии, направленные на повышение устойчивости дыхательных путей к ингаляционным аллергенам, что помещает ДК в центр внимания в качестве потенциальных терапевтических мишеней. Например, специфическое блокирование TSLP или IL-25 на поверхности респираторного тракта может изменить Th2-ответ дыхательных путей на аллергены, обусловленный ДК. Поскольку генерализованное блокирование хемоаттрактанта ДК CCL20 может быть потенциально опасным из-за возможного ингибирования реакций ДК на патогены, воздействие на специфические рецепторы, используемые аллергенами для усиления секреции CCL20 эпителиальными клетками, может быть более предпочтительным. В качестве примера можно привести специфическое ингибирование PAR-2 или рецепторов к β -D-глюкану на эпителиальных клетках для предотвращения секреции CCL20, обусловленной клещами домашней пыли. Однако такое ингибирование потенциально способно привести к срыву индукции толерантности к ингаляционным аллергенам. Поэтому более привлекательной стратегией является блокирование сигналов ДК, ведущих к Th2-воспалению. Например, селективное ингибирование секреции CCL22 и CCL17 (основных аттрактантов Th2-клеток в легких) может способствовать более точному блокированию Th2-аллергического ответа [1].

Открытие факта, что воздействие аллергена приводит к увеличению внеклеточной АТФ, способствующей впоследствии ДК-обусловленному Th2-ответу в дыхательных путях, свидетельствует о том, что ингаляция антагонистов пуринергических рецепторов может оказывать терапевтический эффект у пациентов с аллергической астмой





благодаря прерыванию связывания АТФ с пуриnergическими рецепторами на ДК [1].

Открытие роли TLR4 в распознавании эпителиальными клетками клещей домашней пыли и, как результат, активации ДК привело к исследованию в мышинной модели астмы, вызванной клещами домашней пыли, внутрилегочного антагониста TLR4. Блокирование TLR4 продемонстрировало снижение эозинофилии дыхательных путей и подавление бронхиальной гиперреактивности у мышей, чувствительных к клещам домашней пыли. Агонисты TLR, которые специфически активируют и, вероятно, усиливают функцию плазматоцитидных ДК у пациентов с аллергической астмой, также имеют потенциальную терапевтическую значимость [1].

Поскольку омализумаб продемонстрировал многообещающие перспективы в уменьшении чувствительности ДК и других клеток к аллергенам путем снижения уровня IgE, дополнительные способы снижения уровня IgE или ингибирования взаимодействия IgE с рецепторами на ДК, возможно, способны привести к такому же благоприятному эффекту [1].

Таким образом, дальнейшее изучение популяций ДК дыхательных путей и их функций позволит открыть новые факты, касающиеся патогенеза аллергических заболеваний дыхательных путей, что обеспечит создание новых эффективных терапевтических и профилактических мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gill M.A. *The role of dendritic cells in asthma* // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2012;129:889–901.
2. Lambrecht B.N. *Global atlas of allergy Dendritic cells* // *Published by the European Academy of Allergy and Clinical Immunology*. 2014:45–47.
3. Maazi H., Lam J., Lombardi V. et al. *Role of plasmacytoid dendritic cell subsets in allergic asthma* // *Allergy*. 2013 June;68(6):695–701.
4. Tongeren J. Van, Reinartz S.M., Fokkens W.J. et al. *Interactions between epithelial cells and dendritic cells in airway immune responses: lessons from allergic airway disease* // *Allergy*. 2008 September;63(9):1124–1135.
5. Lambrecht B.N. *Dendritic cells and the regulation of the allergic immune response* // *Allergy*. 2005 March;60(3):271–282.
6. Dua B., Smith S., Kinoshita T. et al. *Myeloid dendritic cells type 2 in allergic asthma* // *Allergy*. 2013 October;68(10):1322–1326.
7. Bleck B., Kazeros A., Bakal K. et al. *Coexpression of type 2 immune targets in sputum-derived epithelial and dendritic cells from asthmatic subjects* // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015 September;136(3):619–627.
8. Hammad H., Lambrecht B. N. *Recent progress in the biology of airway dendritic cells and implications for understanding the regulation of asthmatic inflammation* // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2006 August;118(2):331–336.
9. Pacciani V., Gregori S., Chini L. et al. *Induction of anergic allergen-specific suppressor T cells using tolerogenic dendritic cells derived from children with allergies to house dust mites* // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010 March;125(3):727–736.
10. Pilette C., Jacobson M.R., Ratajczak C. et al. *Aberrant dendritic cell function conditions Th2-cell polarization in allergic rhinitis* // *Allergy*. 2013 March;68(3):312–321. ■

Лазерное излучение и его влияние на иммунную систему

Е.Г. Асирян, П.Д. Новиков

УО «Витебский государственный медицинский университет», г. Витебск

Laser radiation and its effects on the immune system

E.G. Asiryun, P.D. Novikov

This review article presents the main types of laser light that are used in medicine. The authors set out

information about the penetrating power of this physical factor. The paper summarizes data on the response of immune system cells, as well as factors of nonspecific and specific resistance under the influence of laser

