



## Содержание

### ИСТОРИЧЕСКИЕ ЭКСКУРСЫ

Эдуард Келвин Кендалл..... 4

### ОБЗОР

Современные представления о формировании оральной  
толерантности (Часть 2)

Ю.С. Смолкин, Е.А. Грищенко..... 8

### ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Особенности ведения больных аллергическим ринитом  
в сочетании с ОРВИ

М.М. Васильева, В.В. Сулима..... 15

### СЕМИНАР

Дендритные клетки кожи

Е.А. Грищенко..... 20

### ШКОЛА

#### ДЕТСКОГО АЛЛЕРГОЛОГА-ИММУНОЛОГА

Цитокины и аутоантитела к цитокинам (Часть 2)

Е.Н. Супрун..... 33





# ALLERGOLOGY and IMMUNOLOGY in PEDIATRICS

Volume 44 • Number 1 • March 2016

The aim of this journal is to promote and maintain professional contacts and interactions between basically and clinically oriented allergologists and immunologists. This journal is the official organ of the Association of Pediatric Allergists and Immunologists of Russia (APAIR). «Allergology and Immunology in Pediatrics», founded in 2003, is devoted to the wide spectrum of interests of the pediatricians, allergists and immunologists in clinical practice and related research. As the journal intends promoting productive communication between scientists engaged in the basic research and clinicians working with children, both experimental and clinical research related findings are accepted for publication. The regular format of the Journal includes original articles, concise communications, case reports, discussions, comprehensive reviews, book reviews, correspondence, news, recent advances in clinical research, and selected APAIR proceedings. The Journal also presents Selected Abstracts from other periodicals in related disciplines. Areas of interest also includes but not limited to the evaluation, management and prevention of allergic and other immune-mediated diseases with a special attention to the pediatric allergy and asthma. Furthermore, new sections and activities focusing on the continuing medical education will be introduced shortly. «Allergology and Immunology in Pediatrics» is published quarterly (4 volumes per annum).

Official journal of the Association of Pediatric Allergists and Immunologists of Russia (APAIR)

## With support of

Kazan State Medical University  
Samara State Medical University  
Institute for Advanced Studies of Federal Medical-Biological Agency of Russia

## Editor-in-Chief Associate Editor

Smolkin Yuri S., *Moscow, Russia*  
Lyan Natalya A., *Moscow, Russia*

## Chief Scientific Consultant

Balabolkin Ivan I., *Moscow, Russia*

## Scientific Consultant

Meshkova Raisa Y., *Smolensk, Russia*

## Editorial Board

Abelevich Maya M., *N-Novgorod, Russia*  
Borisova Olga V., *Samara, Russia*  
Bulgakova Vilya A., *Moscow, Russia*  
Cheburkin Andrei A., *Moscow, Russia*  
Geppe Natalia A., *Moscow, Russia*  
Grishchenko Elena A., *Moscow, Russia*  
Karaulov Aleksander V., *Moscow, Russia*  
Khakimova Rezeda F., *Kazan, Russia*  
Khan Maya A., *Moscow, Russia*  
Khoroshilova Natalya V., *Moscow, Russia*  
Kondratenko Irina V., *Moscow, Russia*  
Korotky Nikolai G., *Moscow, Russia*  
Korsunskaya Irina M., *Moscow, Russia*  
Luss Ludmila V., *Moscow, Russia*  
Malanicheva Tatiana G., *Kazan, Russia*  
Markova Tatiana P., *Moscow, Russia*  
Migacheva Natalya B., *Samara, Russia*  
Ovsyannikov Dmitry U., *Moscow, Russia*  
Pampura Alexander N., *Moscow, Russia*  
Pechkurov Dmitry V., *Samara, Russia*  
Revyakina Vera A., *Moscow, Russia*

Serdobintsev Kirill V., *Moscow, Russia*  
Smirnova Galina I., *Moscow, Russia*  
Syrov Vsevolod V., *Moscow, Russia*  
Zakharova Irina N., *Moscow, Russia*  
Zaplatnikov Andrei L., *Moscow, Russia*  
Zaytseva Olga V., *Moscow, Russia*  
Zhestkov Aleksander V., *Samara, Russia*





# Contents

## HISTORICAL DIGRESSIONS

Edward Calvin Kendall ..... 4

## REVIEW

Modern ideas about the formation of oral tolerance

*(Part 2)*

*Y.S. Smolkin, E.A. Grishchenko* ..... 8

## ORIGINAL ARTICLE

Features of patients with allergic rhinitis in conjunction  
with ARVI

*M.M. Vasilieva, V.V. Sulima* ..... 15

## SEMINAR

Skin dendritic cells

*E.A. Grishchenko* ..... 20

## SCHOOL

### OF THE CHILDREN'S ALLERGIST-IMMUNOLOGIST

Cytokines and autoantibodies to cytokines

*(Part 2)*

*E.N. Suprun* ..... 33



## ЭДУАРД КЕЛВИН КЕНДАЛЛ EDWARD CALVIN KENDALL

08.03.1886–04.05.1972

На сегодняшний день не существует такой области медицины, которая бы не рассматривала в качестве одного из вариантов лечения больных гормонотерапию. Интенсивное изучение и расширение представлений о синтезе, метаболизме и механизмах действия тех или иных гормонов способствует постоянному пополнению списка гормональных препаратов.

В медицине широко применяются как истинные гормоны – высокоактивные биологические вещества, чрезвычайно избирательно воздействующие на органы и ткани и способные менять их деятельность далее в ничтожно малых концентрациях, так и их синтетические аналоги, вещества с гормоноподобным действием и вещества, являющиеся антагонистами гормонов. Их используют с целью заместительной (при недостаточной продукции) и супрессивной (для подавления избыточной выработки) терапии, при хронических воспалительных процессах и болезнях, связанных с нарушением обмена веществ, в лечении неотложных состояний и в качестве контрацептивов.

Начало активному изучению эндокринных желез и гормонов было положено английским врачом Т. Аддисоном в 1855 году. Аддисон был первым, кто дал описание бронзовой болезни, признаком которой было специфическое окрашивание кожи, а причиной – дисфункция надпочечников. Другим основоположником эндокринологии является французский медик К. Бернар, который изучал процессы внутренней секреции и соответствующие железы организма – органы, секретирующие в кровь те или иные вещества. Впоследствии свой вклад в данную отрасль науки внес другой французский врач – Ш. Броун-Секар, увязавший развитие определенных заболеваний с недостаточностью функ-

ции желез внутренней секреции и показавший, что при терапии указанных болезней могут быть успешно использованы экстракты соответствующих желез.

Согласно имеющимся на современном этапе результатам исследований, недостаточный или избыточный синтез гормонов негативно влияет на молекулярные механизмы, лежащие в основе регулирования обменных процессов в организме, а это, в свою очередь, способствует развитию практически всех заболеваний желез внутренней секреции.

Собственно термин «гормон» был впервые использован в работах английских физиологов У. Бейлисса и Э. Старлинга в 1905 году. Исследователи ввели его в ходе изучения гормона секретина, открытого ими же тремя годами ранее. Этот гормон вырабатывается в двенадцатиперстной кишке и отвечает за интенсивность выработки некоторых пищеварительных соков.

А в 1920 году канадцы Фредерик Бантинг и Чарльз Бест выделили из поджелудочной железы животных один из самых известных гормонов – инсулин.

На данный момент науке известно более 100 вырабатываемых железами внутренней секреции веществ, для которых характерна гормональная активность и которые регулируют обменные процессы.

Основная часть гормонов производится в железах внутренней секреции: щитовидной и паращитовидных железах, гипофизе, надпочечниках, поджелудочной железе, яичниках у женщин и яичках у мужчин. Есть также производящие гормоны клетки в почках, печени, желудочно-кишечном тракте, плаценте, тиму-

се в районе шеи и шишковидной железе в мозге.

Известно, что клетки коркового слоя надпочечников, вырабатывающие и выделяющие в кровь кортикостероидные гормоны, регулируются гипофизом – в частности так называемым аденокортикотропным гормоном (АКТГ). Когда уровень в крови кортикостероидных гормонов (особенно гидрокортизона) снижается, гипофиз выделяет АКТГ, и этот гормон стимулирует усиленную выработку корой надпочечников кортикостероидов. Напротив, если уровень кортикостероидов высок, то выделение гипофизом АКТГ уменьшается, и выработка кортикостероидов в надпочечниках снижается. Существуют два вида гормонов коры надпочечников: глюкокортикоиды (кортизон и гидрокортизон), влияющие на обмен углеводов, жиров и белков, и минералокортикоиды, участвующие в регуляции водно-солевого обмена. Кортизон и гидрокортизон подавляют также биохимические реакции, являющиеся частью воспалительных процессов в тканях, возникающих в результате повреждения или инфекции. К стероидам, кроме гормонов коры надпочечников, принадлежат также мужские и женские половые гормоны и холестерин.

Установлено, что холестерин(ол) является предшественником кортикостероидов, и процесс стероидогенеза, как и нормальное гистологическое строение и масса надпочечников, регулируется АКТГ. Основной путь биосинтеза кортикостероидов включает последовательное ферментативное превращение холестерина(ола) в прегненолон, который является предшественником всех стероидных гормонов.

Глюкокортикоиды оказывают ингибирующее действие на секрецию АКТГ, снижение которой, в свою очередь, вызывает уменьшение образования кортикостероидных гормонов в надпочечниках. Наличие этого механизма «обратной связи» обеспечивает необходимую концентрацию кортикостероидных гормонов в крови. Угнетающее влияние кортикостероидных гормонов направлено главным образом на гипоталамус. Снижение чувствительности гипоталамуса к угнетающему дей-

ствию кортикостероидных гормонов в результате нарушения механизма обратной связи приводит к гиперсекреции кортизола, что обуславливает развитие болезни Иценко – Кушинга. В мышечной, лимфатической, соединительной и жировой тканях глюкокортикоиды, проявляя катаболическое действие, вызывают снижение проницаемости клеточных мембран и соответственно торможение поглощения глюкозы и аминокислот; в то же время в печени они оказывают противоположное действие. Конечным итогом воздействия глюкокортикоидов является развитие гипергликемии, обусловленной главным образом глюконеогенезом. В настоящее время существует гипотеза о том, что в механизме противовоспалительного действия глюкокортикоидов важным является их способность индуцировать синтез одних (липомудулин) и подавлять синтез других (коллаген) белков в клетках. Медиатором противовоспалительного действия глюкокортикоидов, вероятнее всего, является липомудулин (макрокортин, липокортин), синтез которого происходит под влиянием небольших концентраций этих гормонов в различных типах клеток. Липомудулин блокирует фосфолипазу А2 клеточных мембран и тем самым нарушает высвобождение фосфолипидсвязанной арахидоновой кислоты, которая затем превращается в простагландины, лейкотриены и тромбоксан. Последние принимают активное участие в процессах воспаления. Угнетение лейкотриена В4 снижает хемотаксис лейкоцитов, а лейкотриенов С4 и D4 (медленно реагирующая субстанция) уменьшает контрактильную способность гладких мышц, сосудистую проницаемость и секрецию слизи в воздухоносных путях.

Снижение продукции цитокинов, в частности ИЛ-1, обусловленное ГКС, также подавляет активность фосфолипазы А2 и в значительной степени циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2).

В настоящее время в качестве важнейшего инициатора воспалительной реакции рассматривают также монооксид азота (NO). Глюкокортикоиды уменьшают продукцию оксида азота посредством угнетения активности фермента NO-синтетазы (NOS), что показано в

эксперименте на моноцитах. Увеличение экспрессии нейтральной эндопептидазы имеет значение в реализации противовоспалительного эффекта глюкокортикоидов при нейрогенном воспалении. Нейтральная эндопептидаза играет роль в расщеплении тахикинина, последний высвобождается из чувствительных нервных окончаний. Эндопептидазы, как показали проведенные исследования, также ответственны за деградацию бронхоконстрикторных пептидов, таких как брадикинин, тахикинин и эндотелин-1.

Влияние глюкокортикоидов на иммунную систему опосредовано наличием специфических глюкокортикоидных рецепторов на лимфоидных клетках. Под воздействием стероидов происходит снижение количества лимфоцитов в периферической крови. Это в большей степени связано с перераспределением лимфоцитов из крови в ткани, прежде всего в костный мозг и селезенку. Одновременно глюкокортикоиды значительно уменьшают продукцию ИЛ-2, подавляют Т-клеточную активацию посредством угнетения продукции ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-6 и других цитокинов. Поскольку глюкокортикоиды подавляют цитокины, секретируемые и другими клетками, происходит снижение функции Т-хелперов, Т-супрессоров, цитотоксических Т-лимфоцитов и, в целом, иммунологических реакций. Ингибирующий эффект глюкокортикоидов в отношении В-клеток выражен слабо. Стероиды угнетают активность системы комплемента и образование фиксированных иммунных комплексов. Выраженное действие оказывают глюкокортикоиды на активность макрофагов и моноцитов. Учитывая то, что моноциты и макрофаги играют существенную роль в развитии воспалительного процесса и вовлечении в него клеток других типов, очевидно, что воздействие глюкокортикоидов на их миграцию, секрецию и функциональную активность может быть определяющим и в самой воспалительной реакции. Другие эффекты влияния глюкокортикоидов связаны с угнетением фагоцитоза, высвобождением пирогенных веществ, снижением бактерицидной активности клеток, угнетением секреции коллагеназы, эластазы и активаторов плазми-

ногена, нарушением высвобождения макрофагальных факторов, вызывающих образование слизи.

Минералокортикоиды (дезоксикортикостерон и альдостерон) регулируют главным образом обмен натрия, калия, хлора и воды; они способствуют удержанию ионов натрия и хлора в организме и выведению с мочой ионов калия. По-видимому, происходит обратное всасывание ионов натрия и хлора в канальцах почек в обмен на выведение других продуктов обмена, в частности мочевины.

Еще в начале XX века было обнаружено, что недостаточность гормонов коры надпочечников может приводить к болезни Аддисона, по имени Т. Аддисона, впервые описавшего это заболевание. К 1920 году было установлено, что хирургическое удаление надпочечников у экспериментальных животных может приводить к состоянию, сходному с болезнью Аддисона у человека. Было также показано, что с помощью экстрактов из тканей надпочечников можно в какой-то мере восполнить недостаточность кортикостероидных гормонов. Сложную задачу по выделению и идентификации предшественников гормонов надпочечников (особенно гормонов коры надпочечников) решали американский биохимик Эдуард Кендалл и другие исследователи.

Кендалл изучал химию в Колумбийском университете. Получив степень бакалавра в 1908 году, поступил в аспирантуру на кафедру биохимии. В начале своей научной деятельности исследовал амилазу – фермент, синтезируемый и выделяемый поджелудочной железой и расщепляющий в тонкой кишке крахмал до моносахаридов.

В 1910 году Кендалл получил докторскую степень, после чего принял предложение создать химическую лабораторию в больнице св. Луки в Нью-Йорке, где продолжил начатые незадолго до этого исследования по выделению гормонов из экстрактов щитовидной железы.

В 1913 году Кендалл добился повышения концентрации гормонов в экстрактах щитовидной железы в 100 раз. Терапевтическая эффективность таких экстрактов вскоре была показана на больных с гипотиреозом (пони-

женной функцией щитовидной железы) и кретинизмом (задержкой в физическом и умственном развитии). Однако в больнице св. Луки эти работы не сразу были оценены по достоинству. Кендаллу хотелось работать в академическом учреждении, и в 1914 году он поступил в исследовательскую лабораторию клиники Мейо в Рочестере (штат Миннесота).

В 1921 году Кендалл стал профессором биохимии в клинике Мейо и занялся выделением и идентификацией гормонов надпочечников. Эти железы располагаются над верхними полюсами почек и выделяют в кровотока адреналин, или эпинефрин, повышающий артериальное давление и оказывающий кардиотоническое действие, повышая частоту сердечных сокращений и ускоряя окислительные процессы.

В 1934 году Кендалл сообщил, что смог выделить в кристаллическом виде вещество, которое он считал одним из кортикостероидов и назвал кортином.

В 1936 году Кендалл с сотрудниками выделили из экстракта коры надпочечников 22 стероидных гормона, большинство из которых оказались биологически неактивными биохимическими предшественниками глюкокортикоидов. В то же время они сумели выделить и несколько активных форм гормонов коры надпочечников, которые они назвали, по очередности открытия, веществами А, В, С, D, E и F. Впоследствии оказалось, что вещество E (кортизон) и F (гидрокортизон) являются, наряду с выделенным в 1950 году альдостероном, главными гормонами коры надпочечников.

Кендалл считал, что кортизон сможет стать ценным препаратом для лечения различных кожных и глазных заболеваний, а также для лечения ревматоидного артрита. Но количество полученного кортизона было недостаточным для проведения клинической апробации.

В 1937 году Рейхштейн выделил из надпочечников гидрокортизон, и в том же году был синтезирован первый стероид – дезоокортизон, причем синтезирован он был раньше, чем выделен в чистом виде из экстракта коры надпочечников.

Затем в 1948 году из желчных кислот был получен кортизон. Полученного кортизона хватило для проведения клинических испытаний, и в 1949 году появились публикации Кендалла и его сотрудника из клиники Мейо Филиппа Хенча о высокой эффективности кортизона при ревматоидном артрите.

В начале 1940-х годов Кендалл был назначен членом Комитета по изучению надпочечников при Совете по медицинским исследованиям Американского управления научных исследований и усовершенствований. К концу 1940-х годов Кендалл со своими сотрудниками изучил 30 из 38 этапов биосинтеза кортизона. Помощь при изучении последних этапов синтеза оказал Льюис Саретт, и в конце 1945 года в лаборатории Кендалла был синтезирован кортизон в небольших количествах, а через два года, после разработки более простого метода синтеза, стало возможным серийное производство кортизона. К этому времени биохимики из Йельского и Калифорнийского университетов выделили из экстрактов гипофиза АКГГ.

В 1950 году Кендаллом и сотрудниками был синтезирован кортизол (гидрокортизон).

В том же году Кендаллу совместно с Хенчем и Тадеушем Рейхштейном была присуждена Нобелевская премия по физиологии и медицине за «открытия, касающиеся гормонов коры надпочечников, их структуры и биологических эффектов». В своей Нобелевской лекции Кендалл сказал: «Нет сомнения, что применение этого гормона [кортизона] будет все шире и шире. Он оказывает уникальный эффект при лечении ревматоидного артрита, ревматизма, бронхиальной астмы и сенной лихорадки, а также при лечении других аллергических заболеваний». Свою долю премии Кендалл разделил с несколькими сотрудниками, участвовавшими в работе над синтезом кортизона.

В 1950 году Кендалл ушел из клиники Мейо на пенсию и стал профессором-консультантом Принстонского университета, где продолжал свои исследования.

В 1915 году Кендалл женился на Ребекке Кеннеди. В семье у них было трое сыновей и дочь. Последние годы жизни Кендалла были омрачены психическим заболеванием жены,

смертью одного из сыновей от рака и самоубийством второго сына. В 1972 году во время совещания у Кендалла случился сердечный приступ, и спустя три дня он скончался от инфаркта миокарда.

Кендалл был удостоен премии Джона Скотта г. Филадельфии (1921), медали Чарльза Фредерика Чендлера Колумбийского университета (1925), премии Ласкера Американской ассоциации здравоохранения (1949), премии Пассано по медицине Фонда Пассано (1950) и медали Кобера Ассоциации американских врачей (1952). Ему были присуждены почетные степени Йельского университета, университета Цинциннати, Колумбийского университета и других научных учреждений. Он был членом Американского общества физиологов, Ассоциации американских врачей, Американского химического общества, Американского общества экспериментальной патологии, Американской ассоциации содействия развитию науки, Национальной академии наук, Американского философского

общества, Американского биохимического общества и Гарвеевского общества.

В дальнейшем синтез новых стероидов продолжался, а основные усилия были направлены на поиск препаратов с более выраженным избирательным действием и меньшей частотой побочных эффектов, чем у гидрокортизона. В 1955 году Герцогом и его коллегами были синтезированы преднизон и преднизолон.

В настоящее время глюкокортикоиды являются одними из самых используемых и высокоэффективных противовоспалительных препаратов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Капустин К.М., Макарова Л.Г., Тундалева В.С., Краснова С.А. *Гормоны-убийцы*. – М.: АСТ, 2007. – 368 с.
2. Розен В.Б. *Основы эндокринологии*. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 1994. – 384 с.

Информация подготовлена заместителем главного редактора, канд. мед. наук Н.А. Лян ■

## Современные представления о формировании оральной толерантности (Часть 2)

Ю.С. Смолкин, Е.А. Грищенко

*Кафедра аллергологии и клинической иммунологии ГОУ ИПК ФМБА  
Научно-клинический консультативный центр аллергологии и иммунологии, Москва*

### Modern ideas about the formation of oral tolerance

*Y.S. Smolkin, E.A. Grishchenko*

*Healthy individuals are constantly being exposed to nonself proteins yet do not elicit pathogenic responses, whereas those with allergies do. At the heart of these differences is the formation of tolerance. For patients with food allergy is most important oral tolerance.*

*Oral tolerance can be defined as the antigen-specific suppression of cellular and/or humoral immune responses following preceding oral exposure to the antigen. Tolerance can develop naturally or be acquired through therapeutic intervention (AIT). Why allergies naturally resolve in some individuals but not others is unclear. This paper discusses the main factors and mechanisms involved in the formation of oral tol-*

*erance, in the breaking on the development of food allergies.*

### КИШЕЧНАЯ ФЛОРА

Кишечная микробиота человека численно превосходит клетки хозяина примерно в 10 раз и, что наиболее важно, обладает почти в 100 раз большим генетическим разнообразием (Backhed и соавт., 2005) [5]. Весьма вероятно, что условно-патогенная кишечная флора участвует в развитии оральной толерантности [3].

Было отмечено, что мыши, выращенные в безмикробной среде, не формируют нормальной толерантности. В моделях аллергии на арахис у мышей было показано, что мыши, получившие

антибиотики для подавления флоры кишечника, или мыши, у которых отсутствовали TLR4, были более подвержены развитию аллергии на арахис, чем контрольные животные без мутаций (Bashir и соавт., 2004; Sudo и соавт., 1997) [3]. В эпоху индустриализации снижение микробного воздействия на ранних этапах жизни может приводить к дисрегуляции Т-клеток, проявляющейся индукцией аллергического воспаления [8].

TLRs распознают специфичные маркеры на поверхности бактерий кишечной флоры, так называемые PAMP (Pathogen-associated molecular patterns) [8]. Некоторые агонисты TLRs могут активировать Treg-клетки, в то время как другие – запускать сенсибилизацию. Поэтому изучение пробиотических бактериальных штаммов, способных защитить от сенсибилизации к пищевым аллергенам, представляет большой интерес [8].

TLR2 является ключевым регулятором мукозального иммунитета. Активаторы TLR2 обнаружены во многих распространенных видах пищи. Tunis и соавт. пытались оценить влияние экспрессии и активации TLR2 на развитие оральной толерантности к пищевым аллергенам на модели мышей. Мыши получали OVA или арахисовое масло с добавлением или без добавления низких доз активаторов TLR2 (PAM3CSK4 или FSL-1). В результате авторы пришли к выводу, что TLR2 не является необходимым для индукции оральной толерантности, но оральная активация TLR2 модулирует гуморальный ответ для развития толерантности (за счет IgE и IgA). Низкая доза PAM3CSK4 также является эффективным пероральным адъювантом и селективно повышает выработку IgA. Данные наблюдения могут быть применены для оптимизации оральной АИТ и разработки вакцин [13].

Продемонстрировано, что некоторые штаммы бактерий *Lactobacillus* и *Bifidus* могут влиять на иммунный ответ через различные иммунологические механизмы, которые действуют на энтероциты, антигенпрезентирующие клетки, TLR2, TLR4, TLR9, Treg-клетки и эффекторные Т- и В-лимфоциты. Условно-патогенные бактерии кишечника позволяют уменьшить местные воспалительные реакции. Кишечная микробиота также запускает продукцию TNF- $\alpha$  и PGE2, которые влияют на развитие толерантности, обусловленной DCs. Показано, что за счет DCs пробиотики поляри-

зуют иммунный ответ в сторону Th1-клеток. Кишечная флора также влияет на продукцию IgA в дистальном отделе тонкого кишечника [8].

В исследованиях на животных пробиотические добавки индуцировали образование Treg-клеток. *In vitro* исследования показали увеличение продукции IL-10 у человека после употребления таких пробиотиков, как *Lactobacillus Reuteri* и *Casei*, но не *Plantarum*. Показано, что *Lactobacillus Reiteri* и *Casei* стимулируют DCs, тем самым усиливая образование Treg-клеток. *Lactobacillus Reiteri* и *Casei* способны связывать межклеточную лецитинподобную молекулу адгезии (lecitine-like adhesion molecule), специфичную для DCs, тем самым блокируя возможность ее взаимодействия с антителами [8].

В одном из исследований аллергии на OVA было показано, что *Lactobacillus rhamnosus* приводит к увеличению числа CD4+ CD25+ FoxP3+ Treg-клеток и усилению секреции TGF- $\beta$  в мезентериальных лимфатических узлах, но не в селезенке [12].

### РЕГУЛЯТОРНЫЕ Т-КЛЕТКИ (TREG-КЛЕТКИ)

Отдельного внимания при обсуждении механизмов толерантности, в том числе оральной, заслуживают Treg-клетки.

Толерогенное состояние по отношению к пищевым антигенам у здоровых людей характеризуется преобладанием Treg-клеток в собственной пластинке слизистой кишечника [3].

Первоначально механизмы оральной толерантности объяснялись механизмами периферической толерантности, а именно клональной делецией или анергией антиген-специфических Т-клеток, вызванных недостаточной антигенной стимуляцией обычно при отсутствии костимулирующих сигналов (Chen и соавт., 1995; Gutgemann и соавт., 1998). Однако данные механизмы не могли объяснить, как оральная толерантность может быть передана посредством адоптивного переноса иммунных клеток от толерантных мышей реципиентам, ранее не подвергавшимся воздействию данных антигенов (Mattingly, Waksman, 1978; Richman и соавт., 1978). Экспериментальный подход позволил установить иной механизм оральной толерантности. Было обнаружено, что популяция CD4+ Т-клеток, в норме постоянно экспрессирую-



щая CD25, обладает регуляторными свойствами (Sakaguchi и соавт., 1995). Данные Treg-клетки экспрессируют транскрипционный фактор FoxP3, необходимый для их развития и усиления супрессорной функции (Hori и соавт., 2003; Fontenot и соавт., 2003; Khattri и соавт., 2003) [5]. FoxP3 напрямую взаимодействует с GATA-3 и таким образом подавляет экспрессию цитокинов, активируемых GATA-3 (IL-4, IL-5 и IL-13) (Dardalhon и соавт., 2008) [4].

FoxP3-мутантные мыши, DEREГ-мыши, у которых экспрессия FoxP3 может быть заблокирована на фоне лечения дифтерийным токсином, и пациенты с IPEX-синдромом (иммунодисрегуляторный X-сцепленный синдром полиэндокринопатии и энтеропатии), имеющие мутацию локуса гена FoxP3, продемонстрировали важность FoxP3+ Treg-клеток в развитии толерантности [1].

FoxP3+ Treg-клетки могут образовываться не только в тимусе, но и за его пределами в периферических лимфоидных органах путем дифференцировки обычных зрелых CD4+ T-клеток в особых условиях (Curotto de Lafaille, Lafaille, 2009). С учетом этого FoxP3+ Treg-клетки могут быть разделены на два типа – тимического (tTreg-клетки) и периферического (pTreg-клетки) происхождения (Abbas и соавт., 2013), причем для оральной толерантности наиболее важны pTreg-клетки [5]. Образование в GALT Treg-клеток *de novo* – важный момент в развитии оральной толерантности (Sun и соавт., 2007) [4].

Хотя специфические к пищевым аллергенам Treg-клетки образуются и локализуются в кишечнике, они также находятся в циркуляции (особенно при воздействии аллергена) для поддержания системной толерантности (Tsuji, Kosaka, 2008) [4].

На сегодняшний день механизмы уникальной функции pTreg-клеток все еще нуждаются в изучении [5]. Большинство данных об активности Treg-клеток в контексте аллергических заболеваний в основном получены из исследований АИТ, а не спонтанной толерантности [14].

FoxP3+ Treg-клетки используют различный набор механизмов для поддержания толерантности (Vignali и соавт., 2008). Они могут секретировать такие ингибирующие цитокины, как TGF- $\beta$ , IL-10 и IL-35, экспрессировать гранзимы для индукции прямого цитолиза эффекторных T-клеток, подавлять IL-2 для ингибирования пролифе-

рации эффекторных T-клеток и/или модулировать созревание или функцию DCs [5].

TGF- $\beta$  является одной из первичных молекул, которые индуцируют и поддерживают Treg-клетки. Секретированные и связанные с клеточной поверхностью формы TGF- $\beta$  ингибируют активацию эффекторных T-клеток при кишечном воспалении [11]. TGF- $\beta$  подавляет действие T- и B-клеток и активирует продукцию секреторного IgA [1].

Используя модели пищевой аллергии у мышей, которым одновременно вводили энтеротоксин-B *Staphylococcus* с OVA или арахисом, Ganeshan и соавт. показали, что энтеротоксин-B *Staphylococcus* ингибировал экспрессию TGF- $\beta$  и Treg-клетки и запускал ответ на антигены арахиса, затрудняя индукцию толерантности [6].

Treg-клетки продуцируют IL-10 в высоких концентрациях [8]. IL-10, индуцируя анергию эффекторных T-клеток, поддерживает популяцию Treg-клеток, а также участвует в активации переключения B-клеток на синтез секреторного IgA [1]. *In vitro* IL-10 может приводить к образованию B-клеток, в большей степени связанных с синтезом IgG4, чем с IgE. Потенциальная роль IL-10 в разрешении аллергии на молоко (или другие продукты) косвенно была подтверждена во многих исследованиях. Большинство данных подтверждает значение секреции IL-10 Th1-подтипом Treg-клеток для развития толерантности [14]. Gri и соавт. продемонстрировали, что Treg-клетки напрямую ингибируют дегрануляцию тучных клеток через межклеточные контакты и секрецию IL-10 [8].

Показано, что TGF- $\beta$ -индуцированные iTreg-клетки обладают «гибкостью» в своей дифференцировке и в определенной цитокиновой среде могут дифференцироваться в провоспалительные Th17-клетки (Nakayamada и соавт., 2012; Zhou и соавт., 2009). Th17-клетки при наличии определенных цитокинов могут дифференцироваться в эффекторные Th1- и Th2-клетки (Nakayamada и соавт., 2012; Zhou и соавт., 2009). Таким образом, микроокружение собственной пластинки слизистой играет ключевую роль в судьбе наивных CD4+ T-клеток, контролируя баланс между регуляторными и провоспалительными T-клетками и развитие толерантности либо проаллергенного состояния [3].



Наиболее вероятно, что FoxP3<sup>+</sup> Treg-клетки приспособляются свои супрессорные механизмы к условиям окружающей среды (Chaudhry, Rudensky, 2013) [5]. Воздействие больших доз антигенов приводит к преимущественной анергии T-клеток (Schwartz, 2003; Friedman, Weiner, 1994; Powell, 2006), но может также индуцировать переключение Th1- и Th2-клеток на секретирующий IL-10 Tr1-подтип Treg-клеток (Meiler и соавт., 2008). Низкие дозы антигена обычно активируют другие типы Treg-клеток (Chehade, Mayer, 2005; Sun и соавт., 2006) [4].

Баланс между эффекторными и Treg-клетками в кишечнике регулирует толерантность к пищевым антигенам. Поэтому неэффективность iTreg-клеток в собственной пластинке слизистой обуславливает развитие пищевой аллергии (Karlsson и соавт., 2004; Shreffler и соавт., 2009) [3].

Karlsson и соавт. установили, что дети, которые в итоге «переросли» аллергию на молоко, имели более высокий уровень циркулирующих CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> Treg-клеток [6].

Shreffler и соавт. показали, что специфические к белку коровьего молока FoxP3<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Treg-клетки обнаруживались в большем количестве у детей, у которых развилась толерантность к кипяченому молоку, по сравнению с детьми, у которых аллергия на молоко (в том числе кипяченое) сохранялась, и здоровыми детьми из группы контроля. Так, было показано, что более высокое содержание аллерген-специфических Treg-клеток коррелирует с более легким клиническим фенотипом пищевой аллергии на молоко и более благоприятным прогнозом. Отдельные наблюдения и результаты прежних лонгитюдных исследований подтверждают, что дети, переносящие кипяченое молоко, перерастают аллергию за более короткий срок, чем дети, которые реагируют на кипяченое молоко [14].

Dang и соавт. показали, что характер сенсибилизации к аллергену связан с деплецией Treg-клеток после воздействия аллергена. У детей без проявлений аллергии отмечались стабильные уровни Treg-клеток в течение длительного периода после аллергенной провокации. У детей с сенсибилизацией отмечалось снижение Treg-клеток с восстановлением до базового уровня на 6-й день. Дети с пищевой аллергией показали устойчивое снижение Treg-клеток, зарегистрированное после воз-

действия аллергена. Кроме того, дети с пищевой аллергией имели в значительной степени более низкий уровень активированных Treg-клеток. Ослабленная способность регенерировать Treg-клетки после воздействия аллергена может быть важным фактором, который позволит объяснить различия между клинически проявляющейся аллергией и сенсибилизацией без клинических проявлений [15].

Yamashita и соавт. изучали механизмы индукции оральной толерантности на модели пищевой аллергии у мышей. С этой целью существующая мышьяная модель пищевой аллергии была модифицирована посредством предварительного введения мышам OVA или путем переноса клеток мезентериального лимфатического узла или T-клеток, полученных от мышей, которым ранее вводился OVA. Предварительное введение OVA обеспечило своеобразную профилактику пищевой аллергии, полностью подавляя выработку OVA-специфического IgE, IgA и экспрессию IL-4, IL-9 и IL-10. Число Treg-клеток среди клеток мезентериального лимфатического узла и экспрессия TGF- $\beta$  увеличились. За счет переноса клеток мезентериального лимфатического узла и Treg-клеток от мышей, которым ранее вводился OVA, в трансферной модели анафилаксия на введение OVA была подавлена. Однако за счет переноса антиген-специфических и неспецифических Treg-клеток мышам, которым вводился OVA, экспрессия OVA-специфического IgE и IgA были частично ослаблены. В модели переноса Treg-клеток экспрессия IL-4 и IL-10 снижалась, а экспрессия IL-9 повышалась. Было высказано предположение, что Treg-клетки, связанные с выработкой IL-9, косвенным образом оказывают воздействие на приобретенную толерантность через дифференцировку и дегрануляцию тучных клеток. В результате авторы данного исследования пришли к выводу, что оральная толерантность к пищевым антигенам индуцируется двумя путями: путем предварительного воздействия антигена (врожденная толерантность) или посредством переноса Treg-клеток (приобретенная толерантность). На фоне того, что пищевая аллергия развивается, когда врожденная толерантность отсутствует, понимание приобретенной толерантности важно для создания способов лечения пищевой аллергии [11].

### НЕКОТОРЫЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФОРМИРОВАНИЯ ТОЛЕРАНТНОСТИ К КОРОВЬЕМУ МОЛОКУ

Иммунологические механизмы, стоящие за естественным развитием толерантности при аллергии на коровье молоко, не до конца понятны. Триггер, запускающий развитие толерантности, неясен. Возможно, что при соблюдении диеты с исключением коровьего молока за счет отсутствия антигенной стимуляции популяция специфических эффекторных Т-клеток постепенно уменьшается. Напротив, в качестве триггера также может выступать непреднамеренное увеличение потребления коровьего молока или проведение оральной иммунотерапии [4].

По-видимому, лимфоциты плода впервые подвергаются воздействию антигенов коровьего молока уже пренатально (Szerfalusi и соавт., 1997). При рождении младенцы имеют IgG к коровьему молоку, полученные от матери посредством трансплацентарного переноса (Kemeny и соавт., 1991; Holt, Jones, 2000). У новорожденных иммуноглобулины продуцируются в низких концентрациях (Holt, Jones, 2000). Со временем выработка антител к пищевым аллергенам повышается (Cummins, Thompson, 1997) и достигает периода минимальной активности к первому году жизни (Husby, 2000). Физиологический ответ у младенцев, развивающийся после воздействия коровьего молока, преимущественно обусловлен IgG (Tainio и соавт., 1988; Vaarala и соавт., 1995) и в частности IgG1 (Kemeny и соавт., 1991). В течение первого года жизни концентрация специфических IgG увеличивается (Tainio и соавт., 1988; Kemeny и соавт., 1991). Специфические IgA и IgM к коровьему молоку при рождении отсутствуют, но младенцы продуцируют их даже при исключительно грудном вскармливании, т.е. при минимальном воздействии коровьего молока (Tainio и соавт., 1988; Kuitunen, Savilahti, 1995). Физиологический ответ также влечет за собой продукцию специфических IgE, но в более низкой концентрации, чем иммуноглобулинов других классов (Hattevig, Kjellman, Bjorksten, 1993) [4].

### ДЕТСКИЕ СМЕСИ

По данным ряда исследований, в случае невозможности грудного вскармливания у детей раннего возраста с высоким риском развития аллергиче-

ских заболеваний использование полностью (eHF) или частично гидролизованых (pHF) смесей и отказ от стандартных смесей на основе коровьего молока (SF) в течение первых 4-х месяцев жизни может оказаться полезным в отношении профилактики развития аллергии [16].

Считается, что гидролизованные смеси обладают иммуномодулирующими свойствами. Появляется все больше подтверждений *in vitro*, что гидролизаты содержат специфические иммуномодулирующие пептиды. Было установлено, что они улучшают эпителиальный барьер, регулируют Th1/Th2 баланс и число Treg-клеток, способствуя подавлению Th2-реакций, уменьшают воспаление, что оказывает положительное влияние при пищевой аллергии. Показано, что гидролизаты способны влиять на выработку цитокинов путем связывания с TLRs. Полученные данные подтверждаются немногочисленными исследованиями *in vivo* [17].

Результаты одного из недавних исследований показывают, что добавление в детские смеси докозагексаеновой и арахидоновой кислот способствует защите против аллергии в раннем возрасте [18].

При лечении аллергии на белок коровьего молока eHF и смеси на основе аминокислот (AAF) продемонстрировали свою эффективность [19]. При этом eHF рекомендуется отдавать предпочтение. Более 90% детей с аллергией на коровье молоко переносят eHF. Добавление к eHF пребиотиков или пробиотиков (*L. rhamnosus GG*, *Bifidobacteria breve*) может принести дополнительную пользу [20].

У детей с подозрением на аллергию к коровьему молоку eHF рекомендуется применять в течение 2–4 недель. Если симптомы не проходят, наличие аллергии на коровье молоко маловероятно. Однако в связи с тем, что небольшой процент детей с аллергией на коровье молоко может реагировать на пептиды, присутствующие в eHF, для данной группы детей следует рассмотреть возможность проведения исследования с применением ААФ. Если же на фоне применения eHF наступает улучшение симптомов, рекомендуется проведение провокационного теста с коровьим молоком [20].

Более 95% детей с аллергией на белок коровьего молока переносят ААФ. Использование ААФ рекомендуется в наиболее тяжелых случаях

аллергии на белок коровьего молока (при наличии анафилаксии) или когда анализ соотношения «цена/эффективность» свидетельствует в пользу ААФ [20]. Также ААФ следует отдавать предпочтение в случае эозинофильного эзофагита. Кроме того, ААФ могут рассматриваться в качестве смесей выбора у новорожденных с поливалентной пищевой аллергией или с тяжелой энтеропатией [19].

У находящихся на искусственном вскармливании детей, страдающих анафилаксией, ААФ рекомендуется применять в течение 2–4 недель. Если за это время не наблюдается улучшений, диагноз «аллергия на белок коровьего молока» нуждается в пересмотре. Если улучшение все же наступило, антигенная провокация в данном случае не рекомендуется. Долгосрочное планирование должно включать проведение провокационного теста с eHF (спустя 6–9 месяцев от начала применения смеси или по достижении ребенком 1 года) перед введением в рацион коровьего молока. Причем провокационный тест необходимо проводить в условиях стационара [20].

Если eHF нет в наличии, или ребенок отказывается употреблять данную смесь, или же у данной смеси слишком высокая стоимость, рисовые гидролизаты и соевые смеси представляют альтернативные варианты при аллергии на белок коровьего молока [20].

Высокая частота перекрестной реактивности не позволяет применять смеси на основе козьего молока у детей с аллергией на коровье молоко [20].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нельзя не согласиться, что развитие оральной толерантности – это сложный, многокомпонентный и действительно важный процесс, позволяющий в условиях напряженного антигенного воздействия не формировать воспалительный ответ к безвредным антигенам, поступающим с пищей.

Принципиально создание оральной толерантности обеспечивается соблюдением равновесия между эффекторными Т-клетками и Трег-клетками. В условиях неуклонного роста распространенности пищевой аллергии ответ на вопрос, как это равновесие сохранить либо при необходимости создать, чрезвычайно важен с позиций профилактики и лечения пищевой аллергии. Однако при

этом необходимо учитывать, чтобы вмешательства, направленные на индукцию толерантности, не привели к обратному эффекту – подавлению иммунного ответа на небезопасные антигены, поступающие в желудочно-кишечный тракт.

Итак, для развития толерантности необходима супрессия эффекторных Т-клеток. Но одним из ключевых моментов для формирования оральной толерантности является индукция Трег-клеток, которые за счет различных механизмов препятствуют воспалительным реакциям на безвредные антигены, в том числе пищевые аллергены. Трег-клетки необходимы для развития как естественной, так и индуцированной толерантности. Поскольку высокий уровень Трег-клеток коррелирует с более легким клиническим фенотипом пищевой аллергии, данный показатель потенциально может быть использован с прогностической целью.

Также для развития толерантности необходимы такие иммуномодулирующие цитокины, как IL-10 и TGF- $\beta$ , которые способны ингибировать эффекторные клетки, активировать Трег-клетки и усиливать продукцию IgA и IgG4. Указанные иммуноглобулины способны связывать аллерген, блокировать его взаимодействие с IgE, что подтверждает их роль в развитии толерантности и/или защите от аллергии. Принимая во внимание данную информацию, оценка уровней IL-10, TGF- $\beta$ , IgA и IgG4 также потенциально может быть использована для прогнозирования возможностей развития толерантности у пациентов с пищевой аллергией.

Развитие оральной толерантности было бы невозможным без наличия в желудочно-кишечном тракте лимфоидной ткани. GALT представляет собой скопление огромного числа иммунных клеток, важнейшими из которых являются DCs, энтероциты и М-клетки, обеспечивающие захват, процессинг и презентацию аллергенов, что является важнейшим этапом в развитии толерантности.

В различных исследованиях показано, что грудное вскармливание, оптимальное введение в рацион твердых продуктов (в возрасте 4–7 месяцев), полноценная и своевременная колонизация кишечника, расщепление пищевых аллергенов под действием ферментов желудочно-кишечного тракта до менее иммуногенных частиц – важные факторы для развития толерантности. Особое

значение имеет сам аллерген, его доза и условия, в которых происходит аллергенное воздействие.

Учет всех вышеперечисленных факторов важен при создании оптимальных условий для развития толерантности у пациентов.

На наш взгляд, исследования по изучению путей активации Трег-клеток, DCs, TLRs и применению различных веществ (включая пробиотики), способных индуцировать оральную толерантность и защитить от сенсibilизации, являются крайне перспективными.

Полное понимание механизмов оральной толерантности позволит решить важнейшую задачу по снижению распространенности пищевой аллергии путем проведения первичной профилактики (за счет развития естественной толерантности), а также создать новые стратегии лечения пищевой аллергии (за счет индуцированной толерантности).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Barry J. Pelz, Paul J. Bryce *Pathophysiology of Food Allergy* // *Pediatr Clin N Am.* 2015;62:1363–1375.
2. Timothy P. Moran, A. Wesley Burks *Is Clinical Tolerance Possible after Allergen Immunotherapy?* // *Curr Allergy Asthma Rep.* 2015;15:23.
3. Carmen M. Cabrera, Joser M. Urra *Food Allergy and the Oral Immunotherapy Approach* // *Arch. Immunol. Ther. Exp.* 2015;63:31–39.
4. Emma Merike Savilahti *Cow's milk allergy and the development of tolerance* // ISBN 978-952-92-7914-2 (nid.) ISBN 978-952-10-6445-6 (PDF). Helsinki University Printing House, Helsinki. 2010: p.12–15, 22–25, 30, 32–33.
5. Kim K.S., Surh C.D. *Induction of Immune Tolerance to Dietary Antigens* // *Adv Exp Med Biol.* 2015;850:93–118.
6. Scurlock A.M., Vickery B.P., Hourihane JO'B et al. *Pediatric food allergy and mucosal tolerance* // *Mucosal Immunology.* 2010;3(4):345–354.
7. Netting M., Makrides M., Gold M. et al. *Heated Allergens and Induction of Tolerance in Food Allergic Children* // *Nutrients.* 2013;5:2028–2046.
8. Vitaliti G., Cimino C., Coco A. et al. *The immunopathogenesis of cow's milk protein allergy (CMPA)* // *Italian Journal of Pediatrics.* 2012;38:35.
9. Alice E.W. Hoyt, Tegan Medico, Scott P. Commins *Breast Milk and Food Allergy Connections and Current Recommendations* // *Pediatr Clin N Am.* 2015;62:1493–1507.
10. Metcalfe Jessica, Prescott Susan L., Palmer Debra J. *Randomized controlled trials investigating the role of allergen exposure in food allergy: where are we now?* // *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2013;13:296–305.
11. Yamashita H., Takahashi K., Tanaka H. et al. *Overcoming food allergy through acquired tolerance conferred by transfer of Tregs in a murine model* // *Allergy.* 2012;67:201–209.
12. Jing Yang, Fazheng Ren, Hao Zhang et al. *Induction of Regulatory Dendritic Cells by Lactobacillus paracasei L9 Prevents Allergic Sensitization to Bovine Lactoglobulin in Mice* // *J. Microbiol. Biotechnol.* 2015;25(10):1687–1696.
13. Tunis M.C., Dawod B., Carson K.R. et al. *Toll-like receptor 2 activators modulate oral tolerance in mice* // *Clinical & Experimental Allergy.* 2015;45(11):1690–1702.
14. Shreffler W.G., Wanich N., Moloney M. et al. *Association of allergen-specific regulatory T cells with the onset of clinical tolerance to milk protein* // *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123:43–52.
15. Dang T.D., Allen K.J., Martino D. et al. *Food allergic infants have impaired regulatory T cell responses following in vivo allergen exposure* // *Pediatr Allergy Immunol.* 2015;12. doi: 10.1111/pai.12498.
16. Carrard A., Rizzuti D., Sokollik C. *Update on food allergy* // *Allergy.* 2015;70:1511–1520.
17. Kiewiet M.B., Gros M., van Neerven R.J. et al. *Immunomodulating properties of protein hydrolysates for application in cow's milk allergy* // *Pediatr Allergy Immunol.* 2015;26(3):206–17.
18. Foiles Amanda M., Kerling Elizabeth H., Wick Jo A. et al. *Formula with long-chain polyunsaturated fatty acids reduces incidence of allergy in early childhood* // *Pediatr Allergy Immunol.* 2016;27:156–161.
19. Miraglia Del Giudice M., D'Auria E., Peroni D. et al. *Flavor, relative palatability and components of cow's milk hydrolysed formulas and amino acid-based formula* // *Ital J Pediatr.* 2015;41:42.
20. Vandenplas Yvan, Marchand Johan, Meyns Lien. *Symptoms, Diagnosis, and Treatment of Cow's Milk Allergy* // *Current Pediatric Reviews.* 2015;11:293–297. ■

## Особенности ведения больных аллергическим ринитом в сочетании с ОРВИ

М.М. Васильева, В.В. Сулима

Краевой центр аллергологии и клинической иммунологии КГБУЗ ККБ № 1, КГБОУ ДПО Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения министерства здравоохранения Хабаровского края, г. Хабаровск

### Features of patients with allergic rhinitis in conjunction with ARVI

M.M. Vasilieva, V.V. Sulima

*The urgency of the problem of allergic rhinitis (AR) is caused by the degree of prevalence of the disease in the world, medical and social significance, impact on health and quality of life of patients. It is recognized that the AR has contributed greatly to the high incidence of ARVI in children, due to a number of factors, and therefore, understandable interest of practitioners to the problem of rational therapy of ARVI and its complications in children with AR. However, few publications devoted to the high incidence of ARVI in patients with AR in adults and especially its treatment. In retrospect, there were analyzed 500 cases reports of patients who applied to the Regional Center of Allergy and Clinical Immunology during the period from 2012 to 2014. It was found that 120 patients (24%) suffered from allergic rhinitis. 55 of them (46%) took treatment for the frequent acute respiratory viral infections (from 6 up to 12 times a year) and recurrent herpes, but not for allergic rhinitis itself. Pays attention on itself under-diagnosis AR among adults. It is rotined that treatment of patients AR has the substantial failings. Conclusions are done about the necessity of development of methodical recommendations with the ground of application concrete original AGP of 2th generation, taking into account their anti-inflammatory and antiallergic activity, and similarly durations of application in complex therapy of ARVI for patients with a rhinallergosis.*

Актуальность проблемы аллергического ринита (АР) обусловлена степенью распространенности заболевания в мире, медико-социальной значимостью, влиянием на здоровье и качество жизни пациентов.

АР является одним из самых распространенных аллергических заболеваний, показатели рас-

пространенности заболевания в различных странах мира достигают 35%. Однако в РФ отмечается явная гиподиагностика АР [1]. Официальные данные его распространенности, как правило, базируются на показателях обращаемости населения за медицинской помощью. К росту числа тяжелых неконтролируемых форм АР приводит гиподиагностика и неадекватное лечение: лишь в 8% случаев диагноз АР ставится в течение 1 года после появления начальных симптомов заболевания, и только 16–20% пациентов в дальнейшем получают надлежащее врачебное наблюдение и рациональную терапию (Астафьева Н.Г., Удовиченко Е.Н., 2005; Ильина Н.И., Коровкина Е.С., Курбачёва О.М., 2006).

Распространенность аллергического ринита среди взрослого населения Хабаровского края составляет 24,4%, в том числе сезонный аллергический ринит выявлен в 13,6% случаев, круглогодичный аллергический ринит – в 10,8% случаев. (Сулима В.В., Васильева М.М., 2009).

Общепризнанно, что АР в значительной мере способствует высокой заболеваемости ОРВИ у детей. Это обусловлено целым рядом факторов, прежде всего снижением барьерной функции слизистой оболочки верхних дыхательных путей, что облегчает проникновение вирусов в организм. Воздействие факторов, загрязняющих воздух (продуктов горения, выхлопных газов, формальдегида из синтетических покрытий, промышленных окислов углерода и азота, табачного дыма), способствует как более тяжелому течению аллергического ринита, так и росту числа случаев заболевания ОРВИ [2, 3].

Усилению воспаления аллергического генеза при АР способствует постоянный уровень минимального воспаления, которое характеризуется инфильтрацией тканей воспалительными клетками (эозинофилы, нейтрофилы), а также активацией межклеточных молекул адгезии (ICAM-1),

являющихся рецептором для 90% риновирусов, использующих межклеточные молекулы адгезии для проникновения в эпителиальные клетки макроорганизма (в том числе аденовирусы, вирусы гриппа и др.). Минимальное персистирующее воспаление у лиц с аллергопатологией может не иметь клинических проявлений, но может усиливаться при контакте с причинно-значимыми факторами, например вирусами, и проявляться в виде выраженных клинических симптомов [4].

Понятен интерес практических врачей к проблеме рациональной терапии ОРВИ и их осложнений у детей, страдающих АР. Однако мало публикаций, посвященных высокой заболеваемости ОРВИ у больных АР среди взрослых.

**Цель:** проанализировать частоту заболеваемости ОРВИ у взрослых больных аллергическим ринитом.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Ретроспективно, методом случайной выборки, проанализировано 500 амбулаторных карт пациентов, обратившихся в Краевой центр аллергологии и клинической иммунологии в период с 2012 по 2014 г. Установлено, что из 500 пациентов 120 человек (24%) – пациенты, страдающие аллергическим ринитом, из них 55 пациентов (46%) обращались на прием с жалобами, не связанными с обострением или лечением аллергического заболевания, а с основными жалобами на частые ОРВИ (более 6–12 раз в год) и рецидивирующие герпетические высыпания. Среди пациентов, страдающих частыми ОРВИ, у 20 больных (36%) диагноз АР был установлен впервые, а 64% пациентов имели в анамнезе АР. Соотношение женщин и мужчин 2:1. Средний возраст – 34,7 лет.

В группе пациентов с АР, как с установленным диагнозом, так и впервые выявленным АР, терапию, направленную на достижение оптимального контроля симптомов АР, пациенты не получали.

Больным, страдающим частыми ОРВИ и АР (n=20) было проведено аллергологическое обследование: сенсibilизация к бытовым аллергенам (*Der. farinae*, *Der. pteronissimus*, домашняя пыль, библиотечная пыль, шерсть кошки, шерсть собаки) выявлена у 18 пациентов (90%), сенсibilизация к группе пыльцевых аллергенов (микст пыльцы деревьев, микст пыльцы луговых трав, микст пыльцы сорных трав) выявлена у 11 пациентов (55%).

При исследовании иммунного статуса (CD3, CD4, CD8, CD20, CD16, иммуноглобулины класса А, М, G, фагоцитарная активность нейтрофилов) у больных с АР, и жалобами на частые простудные заболевания (n=20) достоверных изменений со стороны показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета не выявлено. Выявлено достоверное повышение уровня эозинофилов в крови в 85% случаев и повышение уровня лизосомально-катионных белков – в 85%. Уровень эозинофилии не превышал 8–12%.

Аллергический ринит – воспалительное заболевание, в основе которого лежит IgE-опосредованная аллергическая реакция, развивающаяся в слизистой оболочке носа в ответ на воздействие аллергенов окружающей среды. АР проявляется ринореей, чиханием, зудом в носу, нарушением носового дыхания, и зачастую обоняния (WHO ARIA, 2008). Основная задача лекарственной терапии АР – достижение оптимального контроля симптомов заболевания. Современные принципы лечения АР состоят из ступенчатой терапии, и на всех ступенях терапии применяются: элиминационные мероприятия (аллергены, ирританты), топические деконгестанты (не более 10 дней), оральные неседативные антигистаминные препараты, антилейкотриеновые препараты [5, 6].

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов (ЕААСИ), антигистаминные препараты 2-го поколения являются препаратами первого выбора для лечения аллергических ринитов вследствие высокого показателя эффективности/безопасность, хороших фармакоэкономических показателей и способности облегчать назальные и неназальные симптомы. К критериям выбора антигистаминного препарата относятся: быстрота наступления клинического эффекта, эффективное воздействие на все симптомы в течение 24 часов (однократное применение), отсутствие взаимодействия с пищей и другими лекарственными препаратами, отсутствие побочных эффектов, отсутствие тахифилаксии.

Тем не менее ретроспективный анализ амбулаторных карт пациентов, направленных в краевой центр клинической иммунологии и аллергологии на консультативный прием по поводу АР, показал, что значительная часть (32,3% больных) до посещения врача-аллерголога лечились самостоятельно

но (по совету знакомых, родственников, фармацевтических работников, следуя рекламе), 15,0% пациентов целенаправленного лечения не получили, остальные 52,7% ранее наблюдались у терапевтов, оториноларингологов, офтальмологов.

«Типичная практика» фармакотерапии аллергического ринита складывается из стереотипного использования пациентами, в 47,3% случаев, и врачами, в 28,4% случаев, более известных и доступных по стоимости, но менее безопасных антигистаминных препаратов 1-го поколения [7–11].

На сегодняшний день в арсенале врача имеется широкий спектр антигистаминных препаратов 2-го поколения (АГП) – как оригинальных, так и их дженериков, обладающих не только антигистаминной активностью, но и противовоспалительным и антиаллергическим действием.

Наличие минимального аллергического воспаления у больных с АР и высокий риск развития осложнений при сочетанном воздействии факторов аллергенной и вирусной природы обуславливают необходимость длительного применения препаратов указанной группы при лечении ОРВИ у больных с АР. Назначение адекватного лечения ОРВИ с применением антигистаминных препаратов 2-го поколения предупреждает нарастание тяжести АР, снижает риск развития осложнений, улучшает течение и прогноз основного заболевания, повышает эффективность проводимой терапии [4].

Одним из таких АГП 2-го поколения является дезлоратадин – активный метаболит лоратадина. Дезлоратадин высокоселективен по отношению к H1-рецепторам, прочно связывается с рецепторами с высоким аффинитетом, не проникает в ЦНС, не оказывает седативного действия, не оказывает аритмогенного действия. Не вступает в клинически значимые лекарственные взаимодействия. Препарат начинает действовать через 30 минут после приема, действует длительно, применяется 1 раз в сутки. Может использоваться в течение продолжительного времени.

Дезлоратадин ингибирует многие медиаторы, принимающие участие в развитии системного аллергического воспаления, включая цитокины и хемокины, а также молекулы адгезии. Например, дезлоратадин снижал выброс гистамина, триптазы, лейкотриена C<sub>4</sub> и простагладина D<sub>2</sub> тучными

клетками и базофилами *in vitro*, стимулированную секрецию тучными клетками человека интерлейкинов-3 и -4, фактора некроза опухоли-α и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, секрецию интерлейкина-8 тучными клетками, базофилами и эндотелиальными клетками и высвобождение RANTES в препаратах эпителия полипов носа активность молекул адгезии, в том числе P-селектина и ICAM-1, *in vitro*. Опубликованы данные о подавляющем действии препарата на хемотаксис и активацию эозинофилов *in vitro* и образование супероксидного радикала.

В отличие от других АГП 2-го поколения, у больных сезонным аллергическим ринитом дезлоратадин уменьшал не только чихание, ринорею и зуд, но и заложенность носа. Продемонстрирована также эффективность дезлоратадина у больных с сочетанием аллергического ринита и атопической бронхиальной астмы [12].

Дезлоратадин – один из немногих оригинальных антигистаминных препаратов, имеющий мета-анализ из клинических исследований эффективности его применения у больных с аллергическим ринитом.

Таким образом, дезлоратадин обладает широким спектром антигистаминной, противоаллергической и противовоспалительной активности (с позиций доказательной медицины), что должно способствовать проявлению более выраженного эффекта при лечении аллергических заболеваний верхних и нижних дыхательных путей, в том числе у пациентов с АР, имеющих в анамнезе частые ОРВИ.

Однако на сегодняшний день существует небольшое число сравнительных исследований, посвященных терапевтической эффективности АГП 2-го поколения в комплексной терапии ОРВИ у больных с аллергическим ринитом.

## ВЫВОДЫ

1. Несмотря на широкую распространенность АР, в настоящее время отмечается гиподиагностика АР.
2. Отмечается высокая частота ОРВИ у больных, страдающих АР, особенно при недиагностированных формах АР у взрослых, что диктует необходимость проведения аллергологического обследования данного контингента больных.

3. Необходимо тщательно собирать аллергоанамнез, особенно у пациентов, часто болеющих ОРВИ или имеющих предрасположенность к затяжному и осложненному течению вирусно-бактериальных инфекций верхних и нижних дыхательных путей.
4. Необходима разработка методических рекомендаций с обоснованием применения конкретных оригинальных АГП 2-го поколения с учетом их противовоспалительной и антиаллергической активности, а также длительности применения в комплексной терапии ОРВИ у больных с аллергическим ринитом.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Лусс Л.В. *Этиология, патогенез, проблемы диагностики и лечения аллергического ринита* // *Русский медицинский журнал*. – 2003. Т. 11. – С. 718–728.
2. Карпова Е.П., Соколова М.В. *Терапия острого ринита при острых респираторных инфекциях у детей с аллергическим ринитом* // *Справочник поликлинического врача* – 2010. № 11. – С. 52–56.
3. Казначеева Л.Ф., Молокова А.В., Казначеев К.С., Пименова Н.В. *Профилактика рецидивирующих респираторных инфекций у детей с аллергическими заболеваниями респираторного тракта* // *Вопросы современной педиатрии*. – 2012. Т. 11, № 5. – С. 64–65.
4. Зайцева О.В. *Острые респираторные инфекции у пациентов с аллергией* // *Лечащий врач*. – 2006. № 9. – С. 28–32
5. *Международный согласительный документ «Консенсус по аллергическому риниту ЕААСI»*. – 2000.
6. *Международный согласительный документ WHO ARIA «Allergic Rhinitis and its Impact on Astma»*. – 2008.
7. Сулейманов С.Ш., Киртичникова Н.В., Васильева М.М., Сулима В.В. *Фармакоэкономическое исследование реальной практики использования антигистаминных препаратов 2-го поколения* // *Фармакоэкономика*. – 2009. – № 1. – С. 57–58.
8. Сулима В.В., Сулейманов С.Ш., Васильева М.М., Абросимова Н.В., Молчанова О.В. *Фармакоэкономические аспекты применения антигистаминных препаратов в лечении аллергических заболеваний в Хабаровском крае* // *Аллергология*. – 2005. – № 3. – С. 46–50.
9. Сулима В.В., Сулейманов С.Ш., Васильева М.М. *Эффективность, безопасность и фармакоэкономические аспекты применения препаратов лоратадина при сезонном аллергическом рините* // *Сборник материалов XII национального конгресса «Человек и лекарство»: тез. докл.* – М., 2005. – С. 558.
10. Сулима В.В., Сулейманов С.Ш., Васильева М.М., Молчанова О.В. *Практическое применение индекса затратной эффективности лечения в качестве критерия выбора антигистаминного препарата* // *Материалы Международного конгресса «Доказательная медицина – основа современного здравоохранения»*. – Хабаровск, 2009. – С. 107–108.
11. Сулима В.В., Сулейманов С.Ш., Васильева М.М., Зиненко Н.К., Молчанова О.В., Киртичникова Н.В. *Опыт разработки протоколов регистрации и ведения пациентов с аллергическими заболеваниями в условиях поликлиники на примере аллергического ринита* // *Материалы научно-практической конференции «Роль муниципальной здравоохранения в охране здоровья жителей г. Хабаровска»*. – Хабаровск, 2008. – С. 58–59.
12. Горячкина Л.А., Моисеев С.В. *Роль дезлоратадина (Эриуса) в лечении аллергических заболеваний* // *Клиническая фармакология и терапия*. – 2001. – № 5. – С. 79–84. ■

**Rotiroti G, Roberts G, Scadding GK.**

***Rhinitis in children: common clinical presentations and differential diagnoses***

**[Ринит у детей: общее клиническое представление и дифференциальный диагноз]**

*Pediatr Allergy Immunol. 2015 Mar;26(2):103-10. doi: 10.1111/pai.12339.*

Ринит является одной из распространенных патологий детского возраста. Ринит, вызванный острой вирусной инфекцией, обычно купируется самостоятельно и не требует медикаментозного

лечения. Однако в центре внимания детских аллергологов находится аллергический ринит, а также представления о других болезнях и сопутствующих заболеваниях, которые могут проте-



как аллергический ринит или утяжелять течение последнего.

Необходимо обращать внимание на влияние аллергического ринита на качество жизни ребенка. Ринит может быть ассоциирован с астмой и другими серьезными сопутствующими заболеваниями и, что особенно важно, неаллергический ринит может иногда быть следствием повреждения иммунной системы. Диагноз ринита основывается на клинических данных и результатах

обследования. Измерение оксида азота в полости носа является новым диагностическим инструментом, особенно полезным в дифференциальной диагностике более тяжелого ринита.

Выявление причины ринита у детей и влияния сопутствующих заболеваний могут гарантировать успешное лечение заболевания, как описано в недавно изданном Педиатрическом меморандуме по риниту (EAACI).

O.P.

*Colavita L, Miraglia Del Giudice M, Stroschio G, Visalli C et al.*

***Allergic rhinitis and adenoid hypertrophy in children: is adenoidectomy always really useful?***

**[Аллергический ринит и гипертрофия аденоидов: всегда ли полезна аденэктомия?]**

*J Biol Regul Homeost Agents. 2015 Apr-Jun;29(2 Suppl 1):58-63.*

Аллергический ринит (АР) и гипертрофия аденоидов (ГА) являются часто встречающимися заболеваниями у детей, обычно связанными друг с другом. Недавние исследования показали уменьшение респираторной симптоматики и сокращение размеров аденоидов после проведения противоаллергического лечения (назальные кортикостероиды, антигистаминные препараты).

Целью проведенного ретроспективного исследования явилась оценка влияния аденэктомии на респираторные симптомы у детей с АР.

Авторы проанализировали истории 404 детей с АР. Все пациенты были разделены на 4 группы (1 – интермиттирующий АР легкого течения, 2 – интермиттирующий АР среднего/тяжелого течения, 3 – персистирующий АР легкого течения, 4 – персистирующий АР среднего/тяжелого течения) согласно классификации ARIA.

У каждого пациента оценивались: возраст начала АР, семейная история в отношении аллергических заболеваний, наличие других аллергических заболеваний, результаты кожного прик-теста (КПТ), наличие ГА с помощью рино-ларингеаль-

ной фиброскопии, проведение аденэктомии и влияние ее на респираторные симптомы.

Данные авторов показали связь между АР и ГА: 90 из 404 (22%) детей с АР имели ГА 2-й и более степени. У значительной части (80%) детей, страдающих АР, не выявлено удовлетворительных преимуществ от аденэктомии. Эти дети продолжали жаловаться на симптомы ринита после операции, отмечались незначительные улучшения, особенно в отношении рецидивирующих инфекций дыхательных путей и заложенности носа.

Персистенция аллергического воспаления в слизистой оболочке носа и аденоидной ткани была вероятной причиной неудовлетворительных результатов удаления аденоидных вегетаций. Поэтому хирургическое лечение не может быть методом выбора в лечении таких детей.

Важно купировать местное аллергическое воспаление противоаллергическими препаратами с целью улучшения назальных симптомов и профилактики гипертрофии аденоидов.

O.P.

*Hellings PW, Muraro A, Fokkens W, Mullol J, Bachert C et al.*

***A common language to assess allergic rhinitis control: results from a survey conducted during EAACI 2013 Congress***

**[Унифицированные подходы к оценке контроля за аллергическим ринитом: результаты анализа отчетов исследований, проведенного в рамках Конгресса EAACI 2013]**

*Clin Transl Allergy. 2015 Oct 27;5:36. doi: 10.1186/s13601-015-0080-9. eCollection 2015.*

Понятие контроля имеет большое значение в отношении аллергического ринита (АР). Для

контроля за симптомами АР применяется визуальная аналоговая шкала (ВАШ), являющаяся





утвержденным, удобным в использовании и перспективным инструментом.

Мнение врачей в отношении использования ВАШ в качестве инструмента контроля за симптомами АР и для определения уровня контроля за АР, неизвестно.

307 добровольно отобранных врачей, посещающих ежегодную научную конференцию Европейской академии аллергии и клинической иммунологии (ЕААСИ), провели статистическое исследование.

Делегаты ответили на вопросы по количеству пациентов с АР в неделю, посетивших их в течение сезона, по методам контроля и оценке пользы ВАШ в качестве метода оценки контроля, оценивали соотношение пациентов с хорошим, частичным и неконтролируемым АР. Было проанализировано 257 вопросников.

Делегаты конференции сообщили о 46,8 пациентов с АР в неделю [стандартное отклонение (SD) 68,5] в течение сезона. 38,7 % (SD 24,0)

пациентов были с хорошо контролируемым АР (симптомов АР не отмечалось), 34,2 % (SD 20,2) с частично контролируемым АР (отмечались некоторые признаки АР) и 20,0 % (SD 16,34) из них – с неконтролируемым течением (симптомы АР среднетяжелого/тяжелого течения) несмотря на проводимое лечение [неизвестный остаток (7,1 %)]. Однако контроль за АР был оценен во многих отношениях, включая тяжесть симптома (74 %), частоту дневных и ночных симптомов (67 %), снижение активности (57 %), контроль функции дыхания (носовой и/или легочной функции, 40 %) и уровень обострений АР (50 %). 91 % делегатов оценили простоту использования ВАШ с целью контроля за симптомами АР.

Большая часть пациентов с АР имели неконтролируемое или частично контролируемое течение АР даже на фоне проводимой терапии. Они признали ВАШ полезным методом контроля за АР.

O.P.

## Дендритные клетки кожи

Е.А. Грищенко

Научно-клинический консультативный центр аллергологии и иммунологии, Москва

### Skin dendritic cells

E.A. Grishchenko

*The two main populations of dendritic cells (DCs) present in normal human skin are epidermal Langerhans' cells (LCs) and dermal DCs. DCs are without a doubt important key skin cells that connect information from the environment with the innate and adaptive immune system. Their function is decisive for the initiation and inhibition of immune responses, and therefore they play a central role for both the healthy and diseased states of the skin. The significant contribution of skin DCs to pathogenesis of the atopic dermatitis (AD), allergic, irritant contact dermatitis, psoriasis makes these cells important therapeutic targets.*

### ВВЕДЕНИЕ

Дендритные клетки (DCs) являются важнейшими клетками кожи, соединяющими информацию окружающей среды с врожденной и адаптив-

ной иммунной системой [1]. DCs кожи являются профессиональными антигенпрезентирующими клетками (АПК) [2] и обеспечивают развитие иммунного ответа к микроорганизмам, вакцинам, опухолям, аутоантигенам, аллергенам [3].

В последние годы наши знания о DCs в организме человека быстро развиваются. Совокупность кожных DCs оказалась сложной и динамичной составляющей иммунной системы кожи. Вначале предполагалось, что DCs кожи представлены исключительно эпидермальными клетками Лангерганса (LCs), однако последующие исследования показали, что дерма также содержит различные DCs [4].

Итак, основными популяциями DCs кожи являются эпидермальные LCs и дермальные DCs [2].

### КЛЕТКИ ЛАНГЕРГАНСА

Будучи студентом-медиком, в 1868 году Paul Langerhans обнаружил в эпидермисе DCs [2].





Тогда они были ошибочно приняты за нервные клетки. Более ста лет LCs были практически забыты, пока, наконец, не выяснилось, что они являются представителями DCs [5]. Установление наличия на эпидермальных LCs МНС-II, рецепторов Fc и C3 подтвердило их принадлежность к иммунным клеткам и способствовало использованию кожи человека в качестве удобного материала для изучения тканевых DCs [3].

LCs располагаются равномерно по всему эпидермису [2] и составляют около 2–3% эпидермальных клеток [6].

Как правило, LCs характеризуются экспрессией CD1a и наличием уникальных цитоплазматических органелл – гранул Бирбека. С-тип лектина лангерин (CD207) отвечает за формирование гранул Бирбека и, таким образом, является ключевым маркером LCs [2]. Также лангерин экспрессируется некоторыми дермальными DCs [6].

В последние годы исследования онтогенеза LCs достигли значительных успехов, и мы начали понимать, как предшественники LCs поступают в эпидермис во время эмбриогенеза и что в течение первых нескольких дней или недель после рождения за счет активной пролиферации они образуют в эпидермисе целую сеть [5].

Недавние исследования на мышах показали, что сеть LCs в эпидермисе устанавливается независимо от гемопоэтических стволовых клеток и является производной фетальных клеток-предшественников, которые способны к самообновлению путем пролиферации [4].

LCs имеют костномозговое происхождение, что подтверждается экспрессией ими CD45. Было установлено, что предшественники LCs костномозгового происхождения, экспрессирующие CLA, транспортируются с периферической кровью в эпидермис через дерму. Другие исследования показали, что в норме в дерме при отсутствии воспаления располагаются резидентные кожные предшественники LCs. Они экспрессируют лангерин и CD14, и их конечная миграция в супрабазальный слой эпидермиса, вероятнее всего, контролируется CXCL14, вырабатываемым кератиноцитами. Кроме того предполагается, что для миграции предшественников LCs через дермально-эпидермальный барьер необходимо наличие TGF- $\beta_1$  и CCL20 [2].

Конечная дифференцировка предшественников LCs зависит от наличия определенной совокупности цитокинов в эпидермисе. Такие цитокины кожи, как GM-CSF, IL-15 и TGF- $\beta_1$ , способствуют формированию в эпидермисе незрелых LCs [2].

Циркуляция предшественников LCs может играть важную роль в восполнении пула данных клеток при воспалении [2].

В одном из исследований было показано, что после однократного воздействия ультрафиолетового излучения в течение нескольких дней популяция LCs истощается и может быть восстановлена за счет циркулирующих моноцитов. Для изучения динамических изменений в коже человека под действием ультрафиолетового излучения в одном из исследований когорты из 29 здоровых добровольцев подвергалась воздействию клинически значимой дозы, после чего были проанализированы последовательные биопсии эпидермиса в отношении изменений со стороны лейкоцитов и DCs. Индуцированное ультрафиолетом истощение CD1a<sup>high</sup> LCs было компенсировано путем последовательного привлечения различных эпидермальных лейкоцитов. Поначалу в кожу мигрировали CD14<sup>+</sup> моноциты, затем две популяции воспалительных DCs, которые могут представлять предшественников LCs. Появление данных CD1a<sup>low</sup>CD207<sup>-</sup> и CD1a<sup>low</sup>CD207<sup>+</sup> DCs в коже отмечалось в первый и четвертый дни после воздействия ультрафиолета, соответственно, и они характеризовались способностью активировать Т-клетки, аналогично LCs. Авторы данного исследования пришли к выводу, что привлечение моноцитов и воспалительных DCs является проявлением физиологического ответа эпидермиса с целью устранения индуцированного ультрафиолетом истощения популяции LCs [7].

Итак, определены два типа LCs (коротко- и долгоживущие), восполняющие популяцию данных клеток. Было показано, что в стабильном состоянии восполнение пула LCs осуществляется за счет резидентных долгоживущих предшественников, заселяющих кожу во время эмбрионального периода. Данные клетки имеют костномозговое происхождение и критически зависимы от фактора транскрипции Id2. При воспалении из Gr-1<sup>hi</sup> моноцитарных предшественников образуются





короткоживущие LCs, и данный процесс не зависит от Id2 [6].

*In vitro* LCs можно культивировать из клеток, полученных из пуповинной крови, или клеток костномозгового происхождения. CD34+ гемопоэтические клетки-предшественники в процессе дифференцировки в присутствии комбинации цитокинов TGF- $\beta_1$ , GM-CSF и TNF- $\alpha$  приобретают черты LCs. Кроме того, несколько типов клеток, происходящих из крови, могут дифференцироваться в клетки, подобные LCs [2].

Цитокин TGF- $\beta_1$  играет важнейшую роль в дифференцировке LCs. При отсутствии TGF- $\beta_1$  культивируемые *in vitro* LCs характеризуются нехваткой гранул Бирбека, в то время как другие характеристики DCs (например, экспрессия CD1a и лангерина) могут быть сохранены [2].

### ДЕРМАЛЬНЫЕ DCs

Дерма представлена большим разнообразием клеток, включая фибробласты, макрофаги, тучные клетки, Т-клетки и дермальные DCs. Дермальные DCs локализуются на уровне капилляров и в более высокой части сетчатого слоя дермы [2].

Число резидентных Т-клеток в коже здорового взрослого человека составляет 10–20 млрд и включает популяции хелперов, цитотоксических и регуляторных лимфоцитов, готовых отвечать на окружающие антигены [8].

В 1993 году было замечено, что дермальные миелоидные DCs, отличающиеся от эпидермальных LCs, спонтанно мигрировали из кожи *ex vivo*. Анализ мигрировавших клеток установил две популяции дермальных DCs, характеризующихся экспрессией CD1a и CD14. Однако анализ дермы человека *in situ* установил наличие CD1c+ DCs (также экспрессирующих CD1a) и FXIIIa+CD14+CD163+ дермальных макрофагов. Озадачивающее наблюдение двух популяций миелоидных DCs среди клеток, спонтанно мигрировавших из кожи, и идентификация только одной популяции клеток *in situ* было объяснено перекрытием антигенного профиля CD14+ DCs с дермальными макрофагами. Недавний анализ показал, что дермальные CD14+ DCs являются клетками моноцитарного происхождения, которые транскрипционно схожи с FXIIIa+ макрофагами [3].

В дополнение к CD1c+ DCs и CD14+ DCs, в коже и других периферических тканях недавно были обнаружены CD141hi DCs. Помимо экспрессии на CD141hi DCs, CD141 также экспрессируется на CD14+ DCs и CD1c+ DCs. Важным отличием CD141hi DCs от других популяций DCs является отсутствие экспрессии CD14 и слабая экспрессия CD11c [3].

Развитие дермальных DCs напрямую зависит от циркулирующих моноцитов и/или DCs или предшественников, происходящих из гемопоэтических стволовых клеток [3].

*In vitro* дермальные DCs могут быть получены из CD34+ гемопоэтических клеток-предшественников или CD14+ циркулирующих моноцитов с помощью цитокинового «коктейля». Любые комбинации IL-3, TNF- $\alpha$ , IL-13 или IL-4 с GM-CSF способствуют образованию дермальных DCs. Присутствие же TGF- $\beta_1$  в среде цитокинов ингибирует развитие дермальных DCs и стимулирует дифференцировку предшественников DCs в LCs [2].

Плазмоцитоидные DCs (pDCs) редко встречаются в здоровой коже, но могут мигрировать туда во время воспаления [4]. pDCs являются профессиональными IFN-продуцирующими клетками, и их ответы на вирусные антигены важны для эффективной защиты организма от вирусных инфекций [9].

### МИГРАЦИЯ DCs КОЖИ

Миграция DCs кожи является одним из первых шагов в инициации иммунного ответа. Контакт кожи с антигенами, как известно, стимулирует различные эпидермальные цитокины (включая IL-6, TNF- $\alpha$ , GM-CSF, CXCL2/CXCL3), среди которых для миграции DCs большое значение имеют IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  [2].

Независимо от стимула (контакт кожи с аллергенами, патогенами или травма), лишь до 30% эпидермальных LCs у мышей мигрируют из кожи. Возможно, что данные резидентные LCs выполняют функцию «охраны» кожи от последующих воздействий антигенов. Удержание LCs может быть связано с быстрой выработкой негативных регуляторов миграции LCs, таких как IL-4, IL-10 и TGF- $\beta_1$ . IL-10 и TGF- $\beta_1$  индуцируют экспрессию CCR6, что также способствует удержанию LCs в эпидермисе. TGF- $\beta_1$  ингибирует миграцию DCs





путем ингибирования экспрессии CCR7 и усиления экспрессии CD324 [2].

Различия между LCs и дермальными DCs по способности к миграции после кожного воздействия сенсibilизирующих антигенов показаны у мышей. Исследования продемонстрировали, что при воздействии на кожу флуоресцентного красителя миграция дермальных DCs предшествует миграции LCs. Это может быть связано с тем, что LCs требуется больше времени для достижения афферентных лимфатических узлов, так как в первую очередь им необходимо отделиться от рядом расположенных кератиноцитов. Интересно, что в Т-клеточной зоне дермальные DCs располагаются во внешнем паракортикальном слое непосредственно под В-клеточными фолликулами, тогда как LCs находятся во внутреннем, богатом Т-клетками паракортикальном слое [2].

Различия в миграции между LCs и дермальными DCs может быть связано с экспрессией различных рецепторов. Было высказано предположение, что важную роль играет экспрессия CCR7. Генерируемые *in vitro* дермальные DCs характеризуются слабой экспрессией CCR7, тогда как LCs, напротив, экспрессируют CCR7 в большом количестве. Данный факт может объяснить миграцию LCs, а не дермальных DCs, в богатые Т-клетками зоны лимфатических узлов [2].

### СОЗРЕВАНИЕ DCs КОЖИ И ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С Т-КЛЕТКАМИ

После контакта с антигеном незрелые DCs захватывают его, используя различные механизмы. Многие из этих механизмов (например, за счет  $\alpha\upsilon\beta 5$ -интегринов или CD36) также могут быть использованы для поглощения аутоантигенов. После поглощения антигена созревание DCs ассоциировано с несколькими скоординированными событиями: потеря рецепторов для эндоцитоза/фагоцитоза, усиление активности костимулирующих молекул (например, CD80 и CD86), изменение морфологии и увеличение экспрессии MHC-II [2].

Функционально зрелые DCs накапливаются в Т-клеточной зоне лимфоидной ткани. Условия паракортикальной зоны являются оптимальными для представления антигена зрелыми DCs наивным Т-клеткам, которые специфически распознают комплексы антиген-молекула MHC.

Дендритная морфология значительно облегчает многочисленные контакты DCs с другими клетками, приводя к активации антиген-специфических Т-клеток [2].

LCs человека рассматриваются в качестве наиболее мощной популяции DCs, способных *in vitro* индуцировать дифференцировку и поляризацию наивных CD4<sup>+</sup> Т-клеток в сторону Th2-, Th17-либо Th22-клеток. Кроме того, LCs человека также способны примировать наивные CD8<sup>+</sup> Т-клетки [8].

В одном из исследований была показана способность LCs приводить к существенному увеличению популяции фолликулярных Th-клеток, что сопровождалось активацией В-клеток, формированием герминативных центров и усилением гуморального иммунного ответа. Индукция фолликулярных Th-клеток не ограничивалась клетками Лангерганса, а также возникала в ответ на презентацию антигена дермальными CD103<sup>+</sup> DCs. Но CD103<sup>+</sup> DCs были менее эффективны в индукции герминативных центров В-клеток и гуморального иммунного ответа [10].

Большинство исследований изучали способность дермальных DCs и LCs стимулировать наивные Т-клетки – процесс, который развивается только после того, как DCs или LCs оставили кожу, мигрировали через афферентные лимфатические сосуды и в конечном итоге поступили в Т-клеточные зоны дренирующей кожу лимфатических узлов. Однако кожные DCs способны презентовать антиген резидентным Т-клеткам памяти кожи. Данный процесс может развиваться сразу же после вторжения патогена в кожу и не требует миграции клеток из крови. Учитывая соответствующее месторасположение, резидентные DCs кожи с большей долей вероятности будут сталкиваться с резидентными Т-клетками кожи, нежели с наивными Т-клетками в лимфатических узлах [8].

Активация поверхностных молекул (CD40, CD80, CD83, CD86 и MHC-II) при созревании DCs может быть предотвращена за счет специфических ингибиторов киназ, например, ингибитора p38 MAPK [2].

Незрелые DCs в высокой степени экспрессируют рецепторы, способные специфически распознавать определенные структуры патогенов – патоген-ассоциированные молекулярные паттер-





ны (PAMPs). Эти PAMPs являются лигандами для TLRs на АПК [2].

Аналогичным образом, как PAMPs бактерий и вирусов, контактные сенсибилизаторы могут активировать DCs за счет каскада сигналов, усиления влияния костимулирующих молекул и продукции цитокинов [2].

p38 MAPK считается важнейшим «игроком» в иницировании контактной гиперчувствительности. *In vitro* воздействие на DCs аллергенов динитрохлорбензола и никеля приводило к активации и транслокации p38 MAPK и, в конечном счете, к усилению активности CD80, CD83 и CD86 [2].

### DCS КОЖИ И ИНДУКЦИЯ ТОЛЕРАНТНОСТИ

Недавно функция LCs стала более спорной: согласно данным ряда исследований, их истинная роль заключается не в иммуностимуляции (хотя LCs также выполняют и данную функцию), а в иммунорегуляции. Исследования, проведенные на трансгенных мышах, показали значение LCs для индукции толерантности. В моделях мышей было установлено, что LCs способны ослаблять воспаление и опосредовать развитие толерантности, особенно при реакциях контактной гиперчувствительности [8].

В одном из исследований как *in vitro*, так и *in vivo* было показано, что в норме эпидермальные LCs селективно и специфически индуцируют активацию и пролиферацию резидентных Treg-клеток кожи, составляющих 5–10% от общего объема резидентных T-клеток кожи и способных подавлять пролиферацию и продукцию цитокинов эффекторными T-клетками. Иммуногистохимический и FACS анализ нормальной человеческой кожи показал, что резидентные Treg-клетки памяти кожи преимущественно располагаются рядом с клетками Лангерганса [8].

При воспалении кожи число резидентных Treg-клеток памяти у человека может локально увеличиваться, оказывая тормозящее действие на воспаление в периферических тканях. Было показано, что глюкокортикостероиды могут индуцировать пролиферацию Treg-клеток в коже у человека [8].

LCs способны поддерживать состояние толерантности за счет экспрессии ICOS-L или иммунорегуляторного фермента индоламин-2,3-диок-

сигеназы. В отсутствие соответствующих костимулирующих сигналов наивные T-клетки могут пребывать в состоянии анергии, что зачастую связано со снижением активности T-клеточных рецепторов на CD4+ или CD8+ клетках [2].

Механизмы, предотвращающие вредоносный T-клеточный ответ против бактерий-комменсалов кожи, не до конца понятны. Используя DCs моноцитарного и кожного происхождения, в одном из исследований было продемонстрировано, что эпидермальные LCs обладают слабой способностью к интернализации бактерий в связи с низкой экспрессией FcγRIIa. Кроме того, LCs продемонстрировали ограниченные способности к процессингу и MHC-II-презентации бактериальных антигенов в результате пониженной экспрессии молекул, вовлеченных в данные процессы. В результате LCs слабо стимулировали CD4+ T-клетки памяти и неэффективно индуцировали образование специфических к бактериям эффекторных CD4+ T-клеток из наивных T-клеток. Однако они инициировали образование FoxP3+CD4+ Treg-клеток, способных подавлять пролиферацию аутологичных T-клеток, специфических для тех же бактерий. В противоположность этому, дермальные DCs, располагающиеся в более глубоком дермальном слое кожи, эффективно презентировали бактериальные антигены и мощно индуцировали ответы наивных и CD4+ T-клеток памяти против бактерий. Таким образом, было показано, что LCs формируют уникальную популяцию DCs, способную поддерживать толерантность к бактериям-комменсалам кожи [11].

В присутствии же патогена LCs активируют и индуцируют пролиферацию эффекторных T-клеток памяти и сдерживают активацию Treg-клеток [8].

Полученные данные позволяют предположить, что в норме LCs кожи опосредуют толерантность к собственным антигенам, но в случае инфекции они также могут активировать развитие защитного иммунного ответа. Таким образом, их способность отрицательно или положительно изменять иммунный ответ зависит от сопутствующих условий [8].

### ПОПУЛЯЦИИ DCS ПРИ ВОСПАЛЕНИИ

Популяции DCs и их фенотипические и функциональные характеристики непрерывно меняют-





ся в зависимости от тяжести воспаления кожи. Состав DCs кожи зависит от: резидентных DCs; DCs, активно привлекаемых в кожу при развитии воспаления; миграции DCs в лимфатические узлы после захвата антигена; истощения популяций DCs и привлечения отдельных популяций DCs с помощью терапевтических агентов [1].

Несмотря на то, что при воспалении в коже содержится повышенное число DCs, точное происхождение привлекаемых в кожу DCs остается неясным [3].

На моделях животных показано, что воспаление сопровождается накоплением в тканях DCs моноцитарного происхождения. Данные ДК продуцируют TNF- $\alpha$  и iNOS и называются TipDCs [3].

В мышинных инфекционных моделях было показано, что воспалительные DCs способствуют иммунным реакциям. В мышинной модели инфекции, вызванной *L. Monocytogenes*, TipDCs продемонстрировали способность к аллостимуляции, но не являлись обязательными для примирования CD4 и CD8 Т-клеток *in vivo*. Их роль в защите от бактерий объяснялась выработкой TNF и iNOS. Тем не менее в мышинной модели кожного лейшманиоза воспалительные DCs примировали наивные Т-клетки и *in vivo* способствовали Th1-обусловленной защите против патогенов [3].

Воспалительные ДК могут формировать адаптивный иммунитет *in situ* за счет активации тканевых резидентных эффекторных Т-клеток памяти [3].

Рассмотрим некоторые особенности DCs при таких заболеваниях, как атопический дерматит (АД), аллергический и ирритантный контактный дерматит и псориаз.

### DCS КОЖИ И АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ

В последнее время множество исследований сосредоточено на изучении генетических и иммунологических механизмов, приводящих к манифестации АД. Среди комплекса различных факторов DCs отводится важнейшая роль в патогенезе АД [1].

АД сопровождается значительной инфильтрацией кожи Т-клетками и DCs [12].

В эпидермисе здоровой кожи пациентов с АД преобладают CD1a<sup>+</sup>Fc $\epsilon$ RI<sup>+</sup> LCs, экспрессирующие маркер лангерин (CD207) [1]. Миелоидные

DCs, обнаруживаемые при АД в эпидермисе, называются воспалительными DCs эпидермиса (IDECs). IDECs отличаются от резидентных LCs слабой экспрессией CD1a и отсутствием гранул Бирбека [3]. Среди прочих поверхностных маркеров IDECs экспрессируют маннозный рецептор/CD206, CD1b и, в дополнение к высокоаффинному (Fc $\epsilon$ RI), низкоаффинный рецептор к IgE (Fc $\epsilon$ RII/CD23) [1].

Вероятнее всего, IDECs мигрируют из дермы или являются клетками-предшественниками из крови. Появление IDECs сопровождается развитием клинически видимых экзематозных поражений кожи различной степени тяжести. Последовательные биопсии кожи до и после воздействия аллергенов с помощью патч-теста установили повышенную экспрессию Fc $\epsilon$ RI эпидермальными DCs, быстрый приток IDECs в эпидермис и снижение числа LCs в эпидермисе. После топического лечения АД число эпидермальных DCs значительно уменьшалось [1].

В дерме пораженной кожи пациентов с АД были обнаружены популяции воспалительных DCs. Дерма включает BDCA1<sup>+</sup>/CD1c<sup>+</sup>/Fc $\epsilon$ RI<sup>+</sup> DCs и небольшое число CD1a<sup>+</sup>/Fc $\epsilon$ RI<sup>+</sup>/CD207<sup>+</sup> DCs. Около половины CD1c<sup>+</sup> клеток также экспрессирует CD1a и хемокиновый рецептор CCR7, что необходимо для миграции DCs в лимфатические узлы [1].

Fc $\epsilon$ RI<sup>+</sup>/CD123<sup>+</sup>/BDCA2<sup>+</sup> pDCs практически отсутствуют в эпидермисе пациентов с АД, но поступают в дерму в ответ на воздействие аллергена [1].

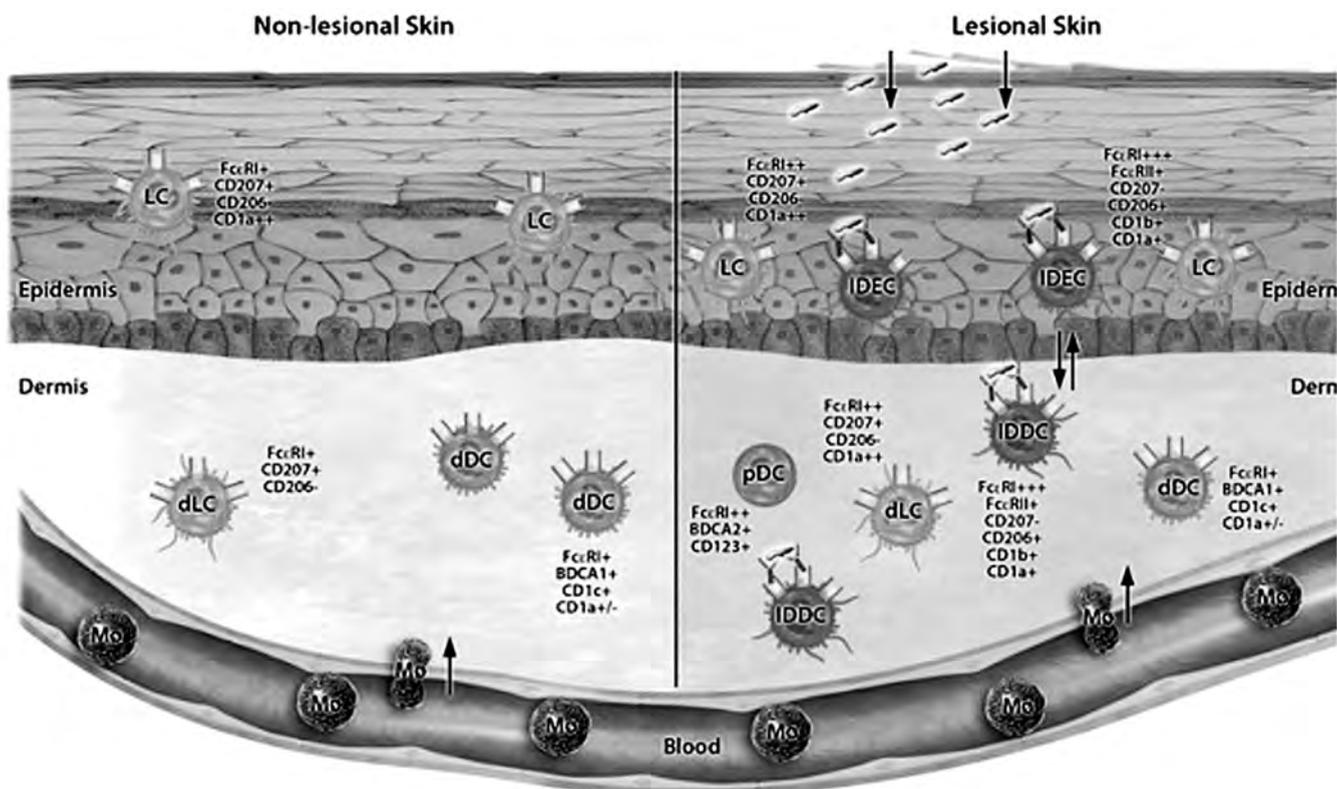
У пациентов с АД популяции DCs пораженной кожи (в частности, CD11c<sup>+</sup> DCs, CD1a<sup>+</sup> DCs, IDECs) рассматриваются в качестве биомаркеров, коррелирующих с активностью заболевания [12].

Наличие Fc $\epsilon$ RI является характерной особенностью DCs кожи пациентов с АД [1]. Несколько популяций DCs, имеющих рецептор Fc $\epsilon$ RI, были обнаружены в эпидермисе и дерме здоровой и пораженной кожи пациентов с АД (рисунок 1) [1].

В отличие от тучных клеток и базофилов, где Fc $\epsilon$ RI имеет тетрамерную структуру, данный рецептор на LCs состоит из  $\alpha$ -цепи, которая связывает IgE, и димера  $\gamma$ -цепи, при этом классическая  $\beta$ -цепь отсутствует. Для презента-



Рисунок 1. Схематическое изображение популяций DCs здоровой и пораженной кожи пациентов с АД



LCs преобладают в эпидермисе здоровой кожи, небольшое число их также располагается в дерме. Основная популяция дермы – дермальные DCs. В пораженной коже пациентов с АД данные клетки дополняются популяциями воспалительных DCs эпидермиса и дермы, а также pDCs дермы. dLC – дермальные лангерин-позитивные DCs; IDDC – воспалительные дермальные DCs; Mo – моноциты [1].

ции Th2-клеткам поступающие в кожу аллергены связываются молекулами IgE, расположенными на FcεRI LCs [9]. Презентация антигена, опосредованная IgE, фиксированным на FcεRI эпидермальных DCs, является важнейшим аспектом патогенеза АД [13]. Клиническая значимость данных рецепторов подтверждается наблюдением, что наличие FcεRI-экспрессирующих LCs, несущих молекулы IgE, необходимо для инициации развития экзематозных поражений кожи при воздействии аэроаллергенов на здоровую кожу пациентов с АД [9].

В исследованиях было показано, что по сравнению с псориазом, контактным дерматитом и красной волчанкой число pDCs у пациентов с АД снижено [9]. Считается, что данная особенность способствует повышенной восприимчивости пациентов с АД к генерализованным вирусным инфекциям кожи. Кроме того, почти полное отсутствие pDCs в эпидермисе и снижение высвобождения ими IFN I типа (IFN-α и IFN-β) после FcεRI-опо-

средованного воздействия аллергенов может способствовать дальнейшему сохранению низкого уровня IFN I типа в коже и преобладанию Th2-цитоклинов. Полагают, что Th2-цитоклины и IL-10, присутствующие в коже пациентов с АД, в свою очередь частично ответственны за относительно небольшое число pDCs, поскольку предполагается, что данные цитокины способствуют их гибели [1].

Эксперименты *in vitro* с моноцитами и Th-клетками показали, что Th2-клетки и вырабатываемые ими факторы способствуют образованию из моноцитов человека DCs с чертами, свойственными DCs, присутствующим в пораженной коже пациентов с АД. Кроме того, DCs, образующиеся в присутствии Th2-клеток, поддерживают выработку последними Th2-цитоклинов, что указывает на обратную связь между популяцией DCs и типом Th-клеток в микроокружении. *In vivo* это может приводить к усилению специфических для заболевания Th-ответов [1].

При развитии экземы изменения популяций DCs в эпидермисе и дерме зависят от вида и уровня хемокинов, вырабатываемых в ответ на воздействие аллергенов. Выработка ДК и другими клетками кожи таких хемокинов, как CCL17, CCL18 и CCL22, может регулировать популяции Th-клеток, поступающие в кожу. Было показано, что характерной особенностью дермальных pDCs у пациентов с АД является способность к высвобождению большого количества CCL22. CCL22 связывается с хемокиновым рецептором CCR4 и у пациентов с АД играет важную роль в привлечении Th2-клеток в кожу [1]. CCL17 и CCL18 также способствуют поступлению в ткани Th2-лимфоцитов. Все эти хемокины были обнаружены в миелоидных DCs и LCs кожи при АД [3].

*In vitro* было показано, что DCs кожи пациентов с АД и псориазом способны индуцировать любые виды Т-клеточного ответа. Это означает, что микроокружение и стимулы, специфично активирующие DCs кожи при определенном заболевании, влияют на характер Th-ответа и, таким образом, могут вызывать характерные для заболевания иммунные реакции [1].

### ЗНАЧЕНИЕ DCs ДЛЯ БАРЬЕРНОЙ ФУНКЦИИ КОЖИ

Тесная и сложная взаимосвязь дисфункции кожного барьера и DCs кожи выступает в качестве одного из причинных факторов АД [1].

Верхняя часть механического барьера кожи включает роговой и зернистый слои. Плотные контакты в роговом слое представлены трансмембранными белками, к которым относятся белки семейства клаудинов. В коже пациентов с АД было обнаружено уменьшение содержания клаудина-1. Это особенно важно с иммунологической точки зрения, поскольку DCs кожи находятся в тесном сотрудничестве с плотными контактами, удлиняя свои дендриты для взаимодействия с кератиноцитами плотных контактов в ответ на активацию. Сложное взаимодействие дендритов DCs и кератиноцитов плотных контактов позволяет поглощать антиген при сохранении целостности кожного барьера. Следовательно, генетическая предрасположенность к дефициту плотных контактов может привести к нарушению функции DCs и функции кожного барьера и повысить риск проникновения антигенов в кожу пациентов с АД [1].

В одном из исследований было показано, что в эритематозных поражениях кожи у пациентов с АД число LCs, проникающих между плотными контактами, увеличивалось приблизительно в 5 раз, чего не наблюдалось в здоровой коже или при поражениях кожи у пациентов с вульгарным ихтиозом или псориазом. В противоположность этому было установлено, что IDECs локализуются в нижней части эпидермиса, и их дендриты располагаются горизонтально без проникновения между плотными контактами. В то время как лангерин аккумулировался на окончаниях дендритов активированных LCs, FcεRI был диффузно экспрессирован на поверхности LCs и IDECs в пораженной коже пациентов с АД. Полученные данные подчеркивают интересные различия между LCs и IDECs в эпидермисе пациентов с АД, где LCs, а не IDECs, располагают свои дендриты между плотными контактами (вероятно, для того, чтобы захватывать антигены за пределами барьера) и отличаются поляризованным распределением лангерина, но не FcεRI [14].

Очередной вклад DCs в поддержание функции кожного барьера вытекает из способности эпидермальных LCs и дермальных DCs *in vitro* индуцировать образование из наивных Т-клеток, а также Т-клеток периферической крови CD4+ Т-клеток, продуцирующих IL-22. Вероятно, что IL-6 и TNF-α, продуцируемые зрелыми DCs, могут способствовать образованию Th22-клеток. Показано, что в эпидермисе пораженной кожи пациентов с АД присутствуют CD4+ и CD8+ Th22-клетки. Напротив, Th17-клетки представлены в небольшом количестве. Поскольку IL-22 индуцирует гиперплазию и акантоз кератиноцитов и подавляет экспрессию таких белков, как инволюкрин и филаггрин, индукция Th22-лимфоцитов за счет DCs может непосредственно влиять на дисфункцию кожного барьера у пациентов с АД [1].

Другой путь, с помощью которого DCs могут ухудшить функцию кожного барьера у пациентов с АД, связан с их способностью продуцировать IL-25. В коже пациентов с АД IL-25 продуцируется в большом количестве. Данный факт представляется важным, поскольку IL-25 не только усиливает Th2-ответ и выработку цитокинов, но и глубоко подавляет синтез филаггрина кератиноцитами *in vitro* [1].



## ПОВЫШЕННАЯ СТИМУЛЯЦИЯ DCs КАК ФАКТОР ПАТОГЕНЕЗА АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Частая активация и стимуляция DCs является результатом воздействия широкого спектра антигенов, находящихся в окружении DCs, вследствие дисфункции кожного барьера, повторяющегося механического повреждения посредством расчесывания кожи и большого числа микроорганизмов, которые колонизируют кожу пациентов с АД. Среди провоцирующих факторов можно выделить энтеротоксин *Staphylococcus aureus*, аллергены, компоненты *Malassezia sympodialis* и другие. Кроме того, поглощению антигенов в большом количестве способствуют специфические рецепторы, такие как FcεRI и лектиновые рецепторы С-типа, экспрессируемые DCs кожи пациентов с АД [1].

Одним из важных стимуляторов DCs кожи у пациентов с АД является TSLP, который в большом количестве экспрессируется кератиноцитами пораженной и здоровой кожи [1, 3]. Дисфункция кожного барьера и наличие таких провоспалительных цитокинов, как IL-1β, TNF-α, IL-4 и IL-13, способны индуцировать экспрессию TSLP в коже пациентов с АД [1].

*In vitro* активация эпидермальных LCs с помощью TSLP приводит к усилению экспрессии MHC-II и CD86 и увеличению продукции хемокинов, привлекающих Th2-клетки. Кроме того, после совместного культивирования Т-клеток с LCs, стимулированными TSLP, Т-лимфоциты в большом количестве продуцируют такие Th2-цитокины, как IL-4, IL-5, IL-13, и воспалительный цитокин TNF-α. Интересно, что DCs выступают не только в качестве клеток-мишеней для TSLP; так, в мышинных моделях было показано, что при определенных условиях (например, при стимуляции аллергенами клещей домашней пыли) DCs кожи также способны продуцировать TSLP [1].

У пациентов с АД отмечается значительная колонизация кожи *S. aureus*. Некоторые компоненты *S. aureus*, как, например, липотейхоевая кислота, у пациентов с АД могут способствовать воспалению кожи, опосредованному DCs [1].

CD9 и CD81, экспрессируемые DCs кожи у пациентов с АД, могут усиливать FcεRI-опосредованные сигналы и тем самым вносить свой вклад в силу и тип иммунного ответа, что может высту-

пать в качестве одного из факторов, усиливающих активацию DCs у пациентов с АД [1].

Не только тучные, но и другие клетки кожи способны высвободить гистамин в большом количестве. Поэтому иммуномодулирующее влияние гистамина на DCs, экспрессирующие гистаминовые рецепторы и связанные с этим потенциальные терапевтические воздействия, активно изучаются. За счет снижения способности DCs к высвобождению IL-12 и IL-27 гистамин способствует Th1-поляризации. В пораженной коже пациентов с АД показана экспрессия на IDECs рецептора H4R, на S1anDCs – 6-sulphoLacnac (slan). S1anDCs присутствуют в периферической крови и характеризуются выраженной способностью продуцировать провоспалительные цитокины, такие как IL-12 или TNF-α. Стимуляция DCs с помощью агонистов H4R, а также ингибирование с помощью антагонистов H4R глубоко изменяет их функциональные свойства. Лечение путем применения антагонистов H4R ослабляет аллерген-специфические Т-клеточные ответы, опосредованные DCs. Таким образом, H4R-опосредованная стимуляция DCs может представлять важный пусковой фактор в патогенезе АД [1].

## СНИЖЕНИЕ АКТИВНОСТИ DCs В КАЧЕСТВЕ ФАКТОРА ПАТОГЕНЕЗА АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

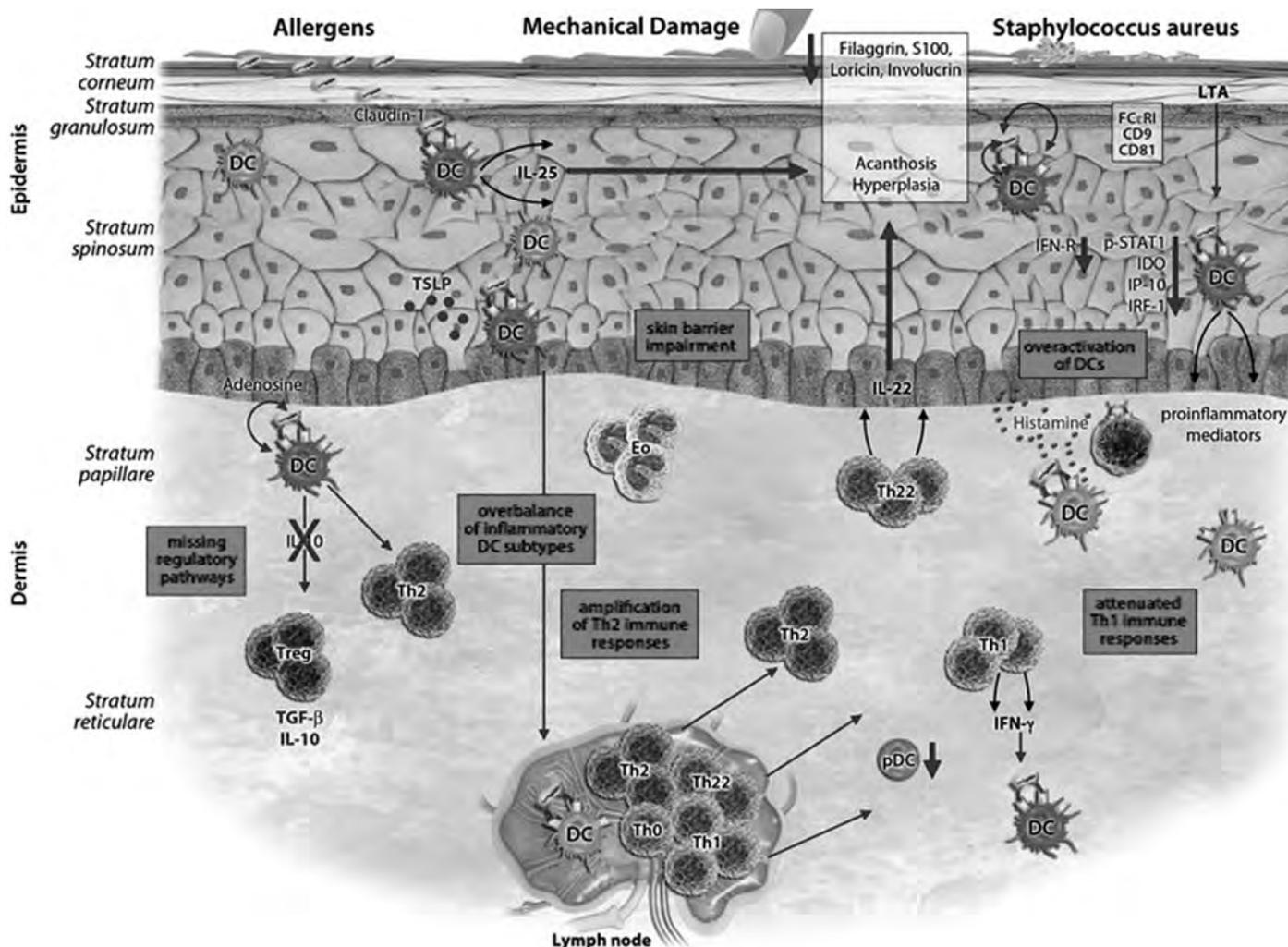
Патофизиологии АД способствуют механизмы, не только приводящие к повышенной стимуляции и активации DCs, но и к ослаблению иммунного ответа. У пациентов с АД было показано снижение экспрессии на DCs кожи рецепторов к IFN-γ, а также снижение реактивности DCs в ответ на действие IFN-γ [1].

Одновременное снижение IFN-γ-индукции и реактивности DCs у пациентов с АД может приводить к ослаблению Th1-иммунного ответа, который обычно выступает в качестве мощного «противовеса» для Th2-иммунного ответа [1].

Также, в дополнение к нарушению или ослаблению защитных иммунных реакций, у пациентов с АД может отмечаться недостаточность толерогенных реакций. В этой связи было показано, что некоторые компоненты пыльцы (например, аденозин) влияют на функцию DCs. Аденозин оказывает различное влияние на DCs пациентов без ато-



Рисунок 2. Основные функции DCs кожи у пациентов с АД



Механические повреждения и кожный барьер способствуют проникновению в верхние слои кожи аллергенов и микробных компонентов, которые вступают в контакт с DCs. TSLP-стимулированные DCs обеспечивают Th2-поляризацию, и происходит привлечение в кожу популяций воспалительных DCs, которые преобладают в эпидермисе и дерме. Кроме того, у пациентов с АД отмечается ослабление механизмов, противодействующих аллергическому воспалению кожи. Eo – эозинофилы, INF-R – рецептор к IFN-γ, IP-10 – интерферон-индуцируемый белок 10, Treg – регуляторные T-клетки [1].

пии и с атопией. У пациентов без атопии после инкубации DCs с аденозином наблюдалась усиленная индукция Treg-клеток в отличие от пациентов с атопией, у которых, напротив, отмечалась выраженная индукция Th2-клеток [1].

Основные функции DCs кожи у пациентов с АД показаны на рисунке 2 [1].

### ФЕНОТИП DCs КОЖИ В КАЧЕСТВЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ МИШЕНИ ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ

Управление дифференцировкой и миграцией популяций DCs в коже обеспечивает создание

перспективных терапевтических направлений. Кроме того, модуляция клеточного окружения DCs и растворимых факторов, обладающих «позитивным» влиянием на толерогенные популяции DCs, представляет еще один интересный терапевтический подход [1].

Способность DCs кожи к управлению типом T-клеточного ответа может быть скорректирована с помощью терапевтических вмешательств, направленных на изменение факторов клеточного микроокружения DCs. В этом контексте уже было показано, что в ответ на местное лечение АД ингибиторами кальциневрина содержание IL-5, IL-13 и IL-

10 в коже уменьшается. Таким образом, с помощью DCs можно предотвратить поляризацию иммунного ответа в сторону специфичного для заболевания Т-клеточного ответа путем активации Т-лимфоцитов, обладающих толерогенными свойствами, и таким образом уменьшить аллергическое воспаление кожи [1].

Поскольку LCs являются основными представителями эпидермальных DCs здоровой кожи пациентов с АД, быстрый приток других популяций DCs, обладающих воспалительными свойствами, в качестве доминирующего фактора может способствовать срыву толерантности и развитию воспаления, приводящего к появлению экземы у пациентов с АД. Поэтому восстановление доминирования LCs может представлять многообещающую терапевтическую концепцию для уменьшения воспалительных реакций. Скорее всего, это может быть достигнуто путем четкого контроля дифференцировки DCs и поступления клеток-предшественников из окружающих кровеносных сосудов и дермы [1].

TGF- $\beta$  является важным фактором, поддерживающим дифференцировку LCs. Предполагается, что усиление экспрессии рецепторов к TGF- $\beta$  на клетках-предшественниках LCs и усиление дифференцировки LCs характеризуют эффекты местного иммуномодулятора такролимуса, способного уменьшать число воспалительных DCs и успешно применяемого в клинической практике для лечения АД [1].

Не только топические иммуномодуляторы, но и системные глюкокортикостероиды способны модифицировать аллергические иммунные реакции и воздействовать на LCs. Это было продемонстрировано путем изучения последовательных кожных биопсий, взятых у пациентов с аллергией на никель, после проведения патч-теста на фоне и без лечения системными глюкокортикостероидами. Глюкокортикостероиды поддерживали LCs в незрелом состоянии и усиливали производство ими TGF- $\beta$  и способность индуцировать Treg-клетки. Одновременно наблюдалось активное подавление экзематозных поражений кожи. Весьма вероятно, что схожие, опосредованные DCs толерогенные механизмы необходимы для того, чтобы избежать развития аллергического воспаления кожи у пациентов с АД [1].

### ЗНАЧЕНИЕ DCs КОЖИ ДЛЯ РАЗВИТИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО И ИРРИТАНТНОГО КОНТАКТНОГО ДЕРМАТИТА

В фазу сенсibilизации аллергены, проникающие в кожу, захватываются DCs кожи. В случае аллергического контактного дерматита аллергены, как правило, являются химически активными соединениями с низкой молекулярной массой, которые самостоятельно не могут стимулировать иммунный ответ. Поэтому подавляющее большинство аллергенов взаимодействует с растворимыми или ассоциированными с клетками кожи белками путем формирования ковалентных связей и таким образом становится иммуногенным. Комплексы гаптен-белковый носитель являются полноценными антигенами и захватываются LCs и дермальными DCs. Липофильные гаптены способны непосредственно проникать в LCs, соединяясь с цитоплазматическими белками, и подвергаться эндогенному процессингу, что приводит к последующей презентации антигена в комплексе с МНС-I. В отличие от этого гидрофильные аллергены (например, ионы никеля) путем экзогенной обработки могут быть представлены в комплексе с МНС-II [2].

После захвата антигена DCs мигрируют в дренирующие лимфатические узлы и презентуют комплекс гаптен-пептид-МНС наивным аллерген-специфическим Т-клеткам. Миграция LCs стимулируется TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и IL-18. Важная роль данных цитокинов в миграции LCs и развитии сенсibilизации кожи была показана у мышей. Посредством МНС-I и МНС-II CD8<sup>+</sup> и CD4<sup>+</sup> Т-лимфоциты могут быть вовлечены в патогенез аллергического контактного дерматита. В результате данных процессов происходит пролиферация клона специфических Т-клеток, которые впоследствии могут перемещаться в кожу. Повторное воздействие соответствующего аллергена может инициировать развитие клинических проявлений заболевания [2].

Иммунологические механизмы, лежащие в основе аллергического и ирритантного контактного дерматита, различаются. Истинные различия между аллергической и ирритантной реакцией зависят от вовлечения в процесс специфических Т-клеток. Поскольку для «правильной» активации Т-клеток необходимо созревание DCs, можно предположить, что ирританты, в отличие от аллер-



генов, неспособны в достаточной степени активировать созревание DCs кожи. Исследования *in vitro* показали, что потенциальные контактные сенсибилизаторы можно отличить от раздражителей по их различной способности инициировать миграцию и созревание LCs и дермальных DCs [2].

### РОЛЬ DCs КОЖИ В ПАТОГЕНЕЗЕ ПСОРИАЗА

В то время как пусковые факторы, запускающие развитие псориаза, до сих пор неизвестны, кожные DCs и антиген-специфические Т-клетки находятся в центре внимания при данном заболевании [15].

Современное понимание псориаза демонстрирует комплексный вклад DCs в патогенез. Продукция хемерина дермальными фибробластами, эндотелиальными и тучными клетками поврежденной кожи и соседних участков в начальной стадии формирования бляшек привлекает рDCs. IFN- $\alpha$ , продуцируемый рDCs при формировании бляшки, приводит к усилению влияния IL-23 и IL-17 в коже. При псориазе ДК здоровой и пораженной кожи способны продуцировать IL-23. IL-23 способствует дифференцировке Th17-клеток, а также с помощью различных иммунных клеток (таких как нейтрофилы, тучные клетки и  $\gamma\delta$ Т-клетки) потенцирует выработку IL-17 в псориатических поражениях [3].

Эффективность анти-IL-23 и анти-IL-17 терапии подтверждает важность IL-23 и IL-17 в патогенезе псориаза. Недавние сообщения показывают, что анти-TNF- $\alpha$  терапия также может быть направлена на IL-23- и IL-17-пути [3].

В одном из исследований было показано, что у пациентов с псориазом TSLP совместно с CD40 лигандом способствует активации DCs и продукции IL-23 DCs крови и кожи. Кератиноциты псориатических поражений, не подвергавшихся терапевтическим воздействиям, экспрессировали TSLP в высокой степени, чего не наблюдалось в здоровой коже. Блокирование TSLP у пациентов с псориазом может способствовать снижению активации DCs и блокированию производства «патогенного» IL-23 [15].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оказывая решающее влияние на инициацию и торможение иммунных реакций, кожные DCs

имеют важное значение как для здоровой, так и для пораженной кожи. Значительный вклад DCs кожи в патогенез АД, аллергического и раздражительного контактного дерматита, псориаза делает эти клетки важными терапевтическими мишенями.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Novak N. An update on the role of human dendritic cells in patients with atopic dermatitis // *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(4):879–886.
2. Toebak M.J., Gibbs S, Bruynzeel D.P. et al. Dendritic cells: biology of the skin // *Contact Dermatitis.* 2009;60(1):2–20.
3. Haniffa M., Gunawan M., L. Jardine Human skin dendritic cells in health and disease // *Journal of Dermatological Science.* 2015;77(2):85–92.
4. Döbel Th., Schäkel Knut. The role of human 6-sulfo LacNAc dendritic cells (slanDCs) in autoimmunity and tumor diseases // *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft.* 2014;12(10):874–879.
5. Stoitzner P. The Langerhans cell controversy: are they immunostimulatory or immunoregulatory cells of the skin immune system? // *Immunology and Cell Biology.* 2010;88:348–350.
6. Seré K., Baek Jea-Hyun, Ober-Blöbaum J. et al. Two Distinct Types of Langerhans Cells Populate the Skin during Steady State and Inflammation // *Immunity.* 2012;37(5):766.–768.
7. Achachi A., Vocanson M., Bastien Ph. et al. UV Radiation Induces the Epidermal Recruitment of Dendritic Cells that Compensate for the Depletion of Langerhans Cells in Human Skin // *Journal of Investigative Dermatology.* 2015;135(8):2058–2067.
8. Seneschal J., A. Clark R., Gehad A. et al. Human Epidermal Langerhans Cells Maintain Immune Homeostasis in Skin by Activating Skin Resident Regulatory T Cells // *Immunity.* 2012;36(5):873–884.
9. Fonacier Luz S., Dreskin S.C., Leung D.Y.M. Allergic skin diseases // *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(2):138–149.
10. Yao C, Zurawski SM, Jarrett ES et al. Skin dendritic cells induce follicular helper T cells and protective humoral immune responses // *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(5):1387–97.
11. Van der Aar Angelic M.G., Picavet D. I., Muller F.J. et al. Langerhans Cells Favor Skin Flora Tolerance





- through Limited Presentation of Bacterial Antigens and Induction of Regulatory T Cells // *Journal of Investigative Dermatology*. 2013;133(5):1240–1249.
12. Mansouri Y., Guttman-Yassky E. Immune Pathways in Atopic Dermatitis, and Definition of Biomarkers through Broad and Targeted Therapeutics // *J. Clin. Med.* 2015;4:858–873.
13. Wollenberg A., Feichtner K.. Atopic dermatitis and skin allergies – update and outlook // *Allergy*. 2013;68(12):1509–1519.
14. Kazue Yoshida, Akiharu Kubo, Harumi Fujita et al. Distinct behavior of human Langerhans cells and inflammatory dendritic epidermal cells at tight junctions in patients with atopic dermatitis // *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(4):856–864.
15. Volpe E., Pattarini L., Martinez-Cingolani C. et al. Thymic stromal lymphopoietin links keratinocytes and dendritic cell-derived IL-23 in patients with psoriasis // *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(2):373–381. ■

**Clark GJ, Kupresanin F, Fromm PD, Ju X et al.**

***New insights into the phenotype of human dendritic cell populations***

**[Новые сведения о фенотипах популяций дендритных клеток человека]**

*Clin Transl Immunology*. 2016 Jan 29;5(1):e61. doi: 10.1038/cti.2015.40. eCollection 2016.

10-я Международная конференция по дифференцировочным антигенам лейкоцитов человека (HLDA) представила механизм выделения кластеров дифференцировки – номенклатуры дифференцировочных антигенов лейкоцитов человека благодаря межлабораторным исследованиям. Были приглашены исследователи из национальных и международных академических и коммерческих учреждений, чтобы представить моноклональные антитела (mAbs) к оболочке молекулы человеческого лейкоцита, особенно те, которые распознают молекулы на популяциях миелоидных клеток человека и дендритных клетках (DCs). Эти моноклональные антитела были проверены на активность и затем распределены как ослепленная группа в 15 международных лабораторий для тестирования на различных популяциях лейкоцитов.

Эти популяции включали DCs крови, DCs кожи, лейкоциты миндалин, DCs моноцитов, DCs

из CD34, популяции макрофагов и образцы, относящиеся к диагностике острого миелоидного лейкоза и лимфомы. Каждой лаборатории предоставили достаточное количество mAbs для выполнения пяти повторных экспериментов.

Была суммирована реактивность различных mAbs к 68 различным наружным клеточным мембранам, экспрессированным миелоидными и DCs популяциями человека.

Представленные mAbs к некоторым молекулам были в свою очередь проверены и признаны, чтобы сопоставить данные, требуемые для определения официального количества DCs.

Этот совместный процесс предоставляет широкому научному сообществу неоценимые результаты, подтверждающие валидность mAbs к молекулам клеточных мембран лейкоцитов.

O.P.

**Ohradanova-Repic A, Machacek C, Fischer MB, Stockinger H.**

***Differentiation of human monocytes and derived subsets of macrophages and dendritic cells by the HLDA10 monoclonal antibody panel***

**[Дифференцировка моноцитов человека и дериватов субпопуляций макрофагов и дендритных клеток с помощью панели моноклональных антител HLDA10]**

*Clin Transl Immunology*. 2016 Jan 8;5(1):e55. doi: 10.1038/cti.2015.39. eCollection 2016.

Система мононуклеарных фагоцитов, состоящая из моноцитов, макрофагов и дендритных клеток (DCs), играет важную роль в гомеостазе тканей, а также в выявлении иммунных реакций

против вторгающихся болезнетворных микроорганизмов.

Моноциты крови в течение многих десятилетий рассматривались в качестве предшественни-





ков тканевых макрофагов. Хотя последние данные показывают, что в стационарном состоянии гистиоциты многих органов являются независимыми моноцитами, моноциты крови участвуют в работе тканевых макрофагов и пула DCs при воспалении.

Чтобы лучше понять взаимосвязь между этими популяциями и их фенотипом, авторы изолировали и дифференцировали CD14(+) моноциты человеческой крови *in vitro* в незрелые и зрелые дендритные клетки (MoDCs), а также в семь различных полученных из моноцитов суб-

популяций макрофага. Авторы использовали 70 моноклональных антител, представленных на 10-й Международной конференции по дифференцировочным антигенам лейкоцитов человека, чтобы определить профили экспрессии 10 популяций с помощью флуоцитометрии. Стало возможным собрать подгруппы моноклональных антител, чтобы дифференцировать 10 моноцит/макрофаг/ MoDCs субклассы, обеспечивая основу для новых диагностических и терапевтических возможностей.

О.Р.

## РАЗДЕЛ XVI

# ЦИТОКИНЫ И АУТОАНТИТЕЛА К ЦИТОКИНАМ

## Часть 2

Е.Н. Супрун

Консультативно-диагностический центр «Арбатский», Москва.

В настоящее время установлено, что практически ко всем иммунорегуляторным цитокинам в сыворотке крови определяются аутоантитела (ААТ) как в норме, так и при патологических состояниях.

Важности существования антител к собственным антигенам долгое время не придавалось должного значения в связи с теорией делеции аутореактивных клонов лимфоцитов в течение онтогенеза. В настоящее время показано, что аутореактивные В-клетки, а также аутореактивные Т-клетки присутствуют у здоровых лиц и, кроме того, эти аутореактивные репертуары проходят селекцию преимущественно в течение внутриутробного развития.

В 1981 году было доложено о присутствии антител против IFN- $\alpha$  или IFN- $\beta$  у участников клинических исследований, в которых оценивалась эффективность применения данных экзогенных рекомбинантных цитокинов человека. В дальнейшем была продемонстрирована положительная корреляция между продолжительностью терапии и вероятностью возникновения таких ААТ. ААТ к цитокинам были обнаружены в фармацевтических препаратах иммуноглобулина и у

здоровых людей, от которых данные препараты были получены.

В настоящее время ААТ к цитокинам привлекают все большее внимание как ученых, так и клинических иммунологов в связи с полученными доказательствами их активной роли в регуляции биологических эффектов медиаторов. Высокие концентрации ААТ к цитокинам, которые определены для ряда медиаторов в норме и при патологии в сыворотке крови, и способность их при связывании с лигандом нейтрализовать его активность или, наоборот, увеличивать период полужизни медиатора и его биологическую активность, позволяют рассматривать ААТ к цитокинам как активных участников в регуляции биологической активности медиатора. Представленные в литературе данные по изменению содержания как общего пула специфических антицитоклиновых ААТ, так и отдельных субклассов позволяют сделать вывод о том, что они играют роль не только в поддержании гомеостаза в норме, но и могут участвовать в патологических процессах как в качестве причины, так и в качестве последствия протекающих патологических реакций.





У человека, мышей и кроликов натуральные ААТ принадлежат к IgM, IgG и IgA классам и содержатся не только в крови, но также и в других биологических жидкостях, таких как слюна, молозиво, спинномозговая жидкость [1].

Было обнаружено, что IgM пуповинной крови человека, преимущественно, если не полностью, аутореактивный. Характеристика человеческих ААТ к цитокинам выявляет их поликлональную природу и принадлежность преимущественно к IgG классу и некоторой части к IgM и IgA классам.

ААТ к цитокинам все в большей степени признаются исследователями как весьма существенные биологические эффекторные молекулы, регулирующие иммунный ответ *in vivo*. В последние годы многими исследовательскими группами сообщается об обнаружении ААТ, специфичных к интерферонам (IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ , IFN- $\gamma$ ), некоторым интерлейкинам (IL-1 $\alpha$ , IL-2, IL-3, IL-4, IL-6, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12), факторам роста (GM-CSF, M-CSF, LIF, oncostatin M, VEGF) и TNF. Как правило, такие ААТ в высоких концентрациях представлены в системной циркуляции у пациентов с различными инфекционными и аутоиммунными заболеваниями, но также обнаруживаются и в сыворотках здоровых доноров. В некоторых случаях появление или изменение содержания ААТ к цитокинам являлось причиной индукции развития патологических процессов. Другие ААТ, по всей видимости, могут отвечать за патофизиологические проявления течения патологического процесса, связанного с заболеванием. В дополнение к блокировке специфических функций цитокинов, ААТ к цитокинам могут играть важную роль в балансе здоровья и болезни в силу их способности к образованию иммунных комплексов с соответствующими цитокинами или антиидиотипическими антителами, что может сделать их детектирование с помощью анализов иммуносорбции затруднительным.

Действительно, процедуры диссоциации иммунных комплексов и разделения их компонентов существенно расширяют спектр обнаруживаемых в сыворотке ААТ к цитокинам. Показано, что связывающие и нейтрализующие ААТ образуются при терапии с использованием интерферонов, GM-CSF, IL-2. Клиническая

значимость обоих типов ААТ широко обсуждается, но ясно, что их генерация ассоциирована с потерей лечебных эффектов назначаемых цитокинов. В многочисленных исследованиях было продемонстрировано, что реактивация заболевания и толерантность к его последующему лечению ассоциированы с образованием нейтрализующих ААТ. Эти данные согласуются с предполагаемой ролью нейтрализующих антител в противодействии биологической активности цитокинов *in vivo*. Действительно, в разнообразных исследованиях на экспериментальных моделях животных инфекционных и аутоиммунных заболеваний было показано, что ААТ могут существенно влиять на тяжесть заболевания.

Таким образом, иммунологическая толерантность к большому числу цитокинов далека от абсолютной, и детектируемые уровни ААТ к цитокинам могут наблюдаться как в норме, так и при патологических состояниях.

На сегодняшний день не существует четкой классификации ААТ к цитокинам. Исследователи условно разделяют их на натуральные ААТ к цитокинам, в том числе и те, что обнаруживают у пациентов с различными инфекционными или аутоиммунными заболеваниями, и терапевтически-индуцированные, появляющиеся в системной циркуляции пациентов, проходящих терапию с использованием рекомбинантных форм цитокинов. Кроме того, выделяют связывающие (способные только формировать иммунные комплексы) и нейтрализующие ААТ [1].

В настоящее время выявлены следующие антитела к цитокинам (28 продуктов):

- ANT-128 (нейротропный фактор головного мозга),
- ANT-183 (белок морфогенеза костей-2),
- ANT-169 (эпидермальный фактор роста),
- ANT-187 (эритропоэтин),
- ANT-196 (эритропоэтин),
- ANT-204 (анти-FAS-антитело),
- ANT-205 (FAS-активирующее антитело),
- ANT-197 (гормон роста),
- ANT-129 (КОЕ макрофагов-гранулоцитов),
- ANT-184 (КОЕ гранулоцитов),
- ANT-122 (нейтрализатор интерферона-альфа),
- ANT-208,
- ANT-185 (интерферон-бета),
- ANT-123 (интерферон-гамма),





- ANT-102 (интерлейкин-2),
- ANT-104 (рецептор интерлейкина-2),
- ANT-106 (интерлейкин-3),
- ANT-107 (интерлейкин-4),
- ANT-109 (интерлейкин-6),
- ANT-110 (интерлейкин-7),
- ANT-111 (интерлейкин-8),
- ANT-112 (интерлейкин-10),
- ANT-115 (интерлейкин-15),
- ANT-172 (лептин),
- ANT-117 (нейротрофин-4),
- ANT-124 (фактор некроза опухолей-альфа),
- ANT-168 (трансформирующий фактор роста-бета),
- ANT-125 (фактор роста ЭПР).

ААТ к цитокинам могут обнаруживать широкий спектр аффинности с константами диссоциации от  $10^{-4}$  до  $5 \cdot 10^{-11}$  М. Молекулы ААТ имеют высокую avidность, что позволяет им выступать конкурентами растворимым и мембраносвязанным рецепторам за цитокин.

Большинство ААТ к цитокинам относится к классу высокоаффинных IgG, которые продуцируются плазматическими клетками, дифференцированными из цитокин-реактивных В-клеток, присутствующих в герминальном центре. Так как дифференцировка в такие клетки требует поддержки Т-клеток, нацеленных на эти цитокины, дисрегуляция Т-клеточной толерантности также относится к критическим событиям для последующей продукции ААТ. Однако такие Т-клетки к данному моменту не идентифицированы.

Было показано, что ААТ к цитокинам продуцируются в эмбриональном периоде. При этом ААТ к GM-CSF, выделенные из крови пуповины новорожденного, относятся к классу IgM, тогда как у взрослых почти вся масса ААТ к цитокинам относится к классу IgG. Кроме того, пуповинные ААТ к GM-CSF не обладают нейтрализующей способностью. Таким образом, можно говорить о том, что незрелые В-клеточные клоны, продуцирующие IgM антитела, присутствуют во время пренатального периода. Часть этих клонов может сохраняться в герминальном центре с последующим переключением класса, что приводит к продукции высокоаффинных нейтрализующих IgG антител.

Индукция ААТ может быть ассоциирована с повторяющимся или длительным повышением

уровней цитокинов в кровотоке. Так, высокий уровень GM-CSF при синдроме Фелти и системной красной волчанке может служить причиной запуска продукции ААТ к GM-CSF. У пациентов с ААТ-ассоциированной истинной эритроцитарной аплазией (в отсутствие лечения эритропоэтином) и СКВ сывороточные уровни эритропоэтина также были повышены. Было сделано предположение, что аутореактивные В-клетки, вероятно, выживают в условиях, когда снижается конкуренция за В-клеточный активационный фактор семейства TNF (например, при В-клеточной лимфопении) или когда его продукция увеличивается (например, при наличии инфекции).

Повторяющаяся или длительная терапия рекомбинантными цитокинами приводит к индукции продукции ААТ к цитокинам. ААТ к GM-CSF были обнаружены у пациентов с метастатическим колоректальным раком после введения рекомбинантного GM-CSF, а ААТ к IL-2 – у пациентов с метастатической почечной карциномой после введения рекомбинантного IL-2, выделенного из *E. coli*. ААТ к эритропоэтину также появлялись после введения рекомбинантного эритропоэтина, что приводило к развитию истинной эритроцитарной аплазии. ААТ к INF- $\beta$  были зафиксированы у пациентов с рассеянным склерозом, при лечении INF- $\beta$ , частота обнаружения ААТ была максимальной (76%) в течение 6 месяцев после первого курса лечения и снижалась впоследствии. ААТ в данных примерах относились к классам IgM, IgG. Эти данные подтверждают гипотезу о том, что повторяющееся или длительное повышение уровней цитокинов в кровотоке может приводить к индукции продукции ААТ [1].

Также было показано, что уровень ААТ к GM-CSF обратно коррелирует с количеством нейтрофилов и эозинофилов в периферической крови. Активность IL-2 в сыворотке была повышена при низком уровне ААТ к IL-2 и снижалась, когда уровень ААТ был высоким. Такое функционирование индуцированных ААТ *in vivo* подтверждает гипотезу, согласно которой низкий уровень ААТ увеличивает цитокиновую активность, тогда как высокие концентрации ААТ их нейтрализуют.

Еще одной из возможностей, приводящих к индукции ААТ к цитокинам, может являться





активация кросс-реактивных В- и Т-клеток, инициированных родственными цитокинами. Например, вирус Эпштейн-Бар и саркомы Капоши содержат кодирующие последовательности гомологов IL-10 и IL-6. Кроме того, последний имеет в геноме последовательности, кодирующие гомологичные хемокинам белки, а также аналоги регулирующих их молекул: INF-регулирующего фактора и молекул, подобных рецептору IL-8. В геноме некоторых поксвирусов также закодированы молекулы, подобные IL-10. Иммунный ответ на такие вирусные антигены в результате инфекционного процесса может привести к появлению перекрестно реагирующих антител к цитокинам.

Антицитокиновые ААТ могут являться мишенью для терапевтических воздействий, но могут использоваться и в качестве средства терапевтического воздействия.

Проведена оценка различных форм иммунного ответа у мышей, в сыворотке которых присутствуют антитела к ключевым цитокинам Th1- и Th2-клеток (IFN- $\gamma$  и IL-4), индуцированные иммунизацией пептидными фрагментами этих цитокинов. Обнаружено усиление спонтанной и митоген-индуцированной пролиферации лимфоцитов селезенки мышей, иммунизированных против IFN- $\gamma$ . Способность CD4<sup>+</sup> Т-клеток иммунизированных мышей дифференцироваться в Th1- и Th2-клетки *in vitro* не изменяется, но при введении в культуры спленоцитов аутологичных сывороток, содержащих антитела к IFN- $\gamma$  или IL-4, подавляется дифференцировка Т-хелперов, продуцирующих соответствующие цитокины. Накопление антител к IFN- $\gamma$  приводит к подавлению как клеточного, так и гуморального иммунного ответа на эритроциты барана, но не влияет на образование реагинов при иммуниза-

ции овалбумином. Накопление антител к IL-4 подавляет гуморальный, но не клеточный ответ на эритроциты барана. Ингибирующее действие антител к IL-4 на аллергический ответ выявляется при раздельном анализе уровня реагинов у мышей с высоким и низким содержанием антител к IL-4 [2].

Изучение ААТ к цитокинам как молекул, регулирующих активность иммуномодулирующих медиаторов, является важным направлением современной молекулярной иммунологии, включающим как фундаментальные исследования иммунорегуляторных процессов в иммунной системе, так и разработки новых подходов при лечении заболеваний различного патогенеза.

В клинической практике в настоящее время используют:

- 1) рекомбинантные препараты рецепторного антагониста ИЛ-1 (препарат Арил);
- 2) рекомбинантные растворимые рецепторы ФНО-RII (Этанерцепт);
- 3) гуманизированные моноклональные антитела к ФНО- $\alpha$  (Ремикеид, Инфликсимаб) [3].

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Сенников С.В., Лопатникова Ю.А., Киреев Ф.Д. Аутоантитела к цитокинам: биологическая и патогенетическая роль // *Цитокины и воспаление*. – 2015. – № 2.
2. Шевелев С.В., Митин А.Н., Никонова М.Ф., Бабахин А.А., Ярилин А.А. Иммунологические последствия индукции антител к INF- и IL-4 у мышей // *Цитокины и воспаление*. – 2008. – № 3.
3. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Мешкова Р.Я. *Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии*. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 633 с. ■