

УДК 616-092.18

DOI: 10.14427/jipai.2019.1.72

Современная концепция патогенеза атопических заболеваний

С.Ю. Петрова, С.В. Хлгатын, В.М. Бержец, О.В. Радикова

ФГБНУ «НИИВС имени И. И. Мечникова», Москва, Россия

Modern concept of pathogenesis of atopic diseases

S.Yu. Petrova, S.V. Khlgatian, V.M. Berzhets, O.V. Radikova

Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russia

Аннотация

Атопические заболевания занимают важное место среди болезней человека. Генетическая предрасположенность к аллергии и влияние факторов окружающей среды являются основными причинами развития атопии. В основе патогенеза атопии лежат нарушения внутриклеточной и межклеточной регуляции иммунной системы. Основным патологический сдвиг прослеживается в дисбалансе регуляторных влияний между Th1, Th2 и Treg клетками, с превалированием влияний Th2. Множество интересных современных знаний о межклеточных взаимодействиях иммунологической системы при формировании аллергопатологии обсуждается в данном обзоре.

Ключевые слова

Аллергены, тимусный стромальный лимфопоэтин, трансформирующий ростовой фактор бета, атопия, Т-регуляторные клетки

Введение

Атопические заболевания занимают важное место среди болезней человека. Генетическая предрасположенность и влияние факторов окружающей среды, таких как постоянная экспозиция токсинов, аллергенов и поллютантов, наряду с психоэмоциональным стрессом являются основными причинами развития атопии [1,2,3]. Формирование иммунологической реактивности у ребёнка в условиях сниженной микробной антигенной нагрузки, может также способствовать увеличению частоты развития атопии [4].

Атопия – это индивидуальная или наследственная тенденция к сенсibilизации и продукции IgE-антител в ответ на воздействие аллергенов окружающей среды, как правило, белковой природы, приводящая к развитию типичных

Summary

Atopic diseases take an important place among human diseases. Genetic predisposition to allergy and influence of environmental factors are the main causes of atopy. The pathogenesis of atopy is based on disorders of intracellular and intercellular regulation of the immune system. The main pathological shift is observed in the imbalance of regulatory effects between Th1, Th2 and Treg cells, with the predominance of Th2 effects. A lot of interesting modern knowledge about intercellular interactions of the immunological system in the formation of allergopathology is discussed in this review.

Keywords

Allergens, Thymic stromal lymphopoietin, Transforming growth factor beta, atopy, T regulatory cells

симптомов заболеваний, таких как бронхиальная астма, риноконъюнктивит или атопический дерматит. Данная патология возникает в основном в детском или подростковом возрасте [5,6]. Изучение наследственности атопии показывает, что предрасположенность к аллергическим заболеваниям имеет полигенную природу [2,3]. Число полиморфизмов генов, предопределяющих данную аллергопатологию достаточно велико. Наследственные повреждения в иммунной системе, способствующие развитию атопии, могут приводить к: нарушению рецепции цитокинов (IL-4R) [7,8], нарушениям в передаче и ингибировании цитокиновых сигналов (SOCS, JAK-STAT), изменениям экспрессии транскрипционных регуляторов дифференцировки Т-хелперов [9, 10, 11, 12], повышению или снижению синтеза цитоки-

нов (IL-4, IL-13, IL-10, тимусного стромального лимфопоэтина (TSLP), интерферона- γ (IFN- γ), IL-12) [7, 8, 13, 14, 15].

Аллергены и их значение в развитие сенсибилизации

Немаловажное значение для развития сенсибилизации имеет структурная организация самого белка аллергена, от которой зависит его способность проникать через покровные ткани и взаимодействовать с рецепторами клеток врождённой иммунной системы. В норме на поверхности барьерных тканей человека - коже и слизистых оболочках - присутствуют комменсальные и условно-патогенные микроорганизмы [16, 17, 18]. Поэтому множество неспецифических и специфических факторов защиты (антибактериальные белки и пептиды, секреторный IgA, обновление клеток эпителия и другое) снижают воздействие антигенов на рецепторы эпителиальных клеток (ЭК). В связи с этим, способность аллергена проникать через тканевые барьеры увеличивает его активирующие влияния на рецепторный аппарат клеток врождённой иммунной системы и, следовательно, повышает вероятность сенсибилизации [2, 17, 19, 20, 21]. Многие из аллергенов обладают такой способностью (аллергены с протеазной активностью, липид-транспортные белки и другие) [20, 22, 23, 24]. Повышенная проницаемость кожи и слизистых оболочек для аллергенов может быть связана и с врождёнными дефектами барьерных тканей, а иногда и с их незрелостью в детском возрасте. Доказано, что нарушение барьерной функции кожи вследствие мутаций гена белка филагтрина имеет решающее значение в патогенезе atopического дерматита [2, 16, 19, 20].

К неинфекционным аллергенам, прежде всего, относятся полипептиды с молекулярной массой от 10 до 70 кД [25]. Многие из них могут активировать рецепторный аппарат клеток врождённой иммунной системы. На современном этапе наиболее изученной является способность аллергенов воздействовать на рецепторы активируемые протеазами (PARs) и на Толл-подобные рецепторы (TLR) [26, 27, 28]. Известно, что аллергены пыльцы японского кедр, японского кипариса, можжевельника скалистого, берёзы белой, амброзии полыннолистной, райграсса и других сорных трав обладают протеолитической активностью. Показано, что в состав данных аллергенов входят сериновые, аспаргиновые и цистеиновые протеазы. Протеолитическими свойствами также обладают экстракты аллергенов американско-

го и немецкого тараканов и аллергены клещей *Dermatophagoides: D. pteronyssinus* и *D. farinae*. Аллергены клещей домашней пыли Der p 1/ Der f 1 и Der p /3 Der f 3 представлены цистеиновыми, а Der p 6/ Der f 6 и Der p 9/ Der f 9 – сериновыми протеазами. Многие пищевые продукты содержат аллергены с протеазной активностью [20,28]. В ответ на активацию рецепторов ЭК аллергенами с протеазной активностью происходит изменение характера и количественных соотношений выделяемых ими цитокинов и хемокинов. В результате ЭК продуцируют IL-6, IL-8, IL25, IL-33, TSLP, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ) и другие [20, 26, 28, 29]. Из них к цитокинам, приводящим к развитию atopических реакций, относят повышенную продукцию TSLP и экспрессию IL25 и IL33 [14, 19, 26, 28, 29].

На современном этапе развития изучения аллергенов накоплена достаточно серьёзная доказательная база о воздействии аллергенов с протеазной активностью на рецепторы, активируемые протеазами 2 типа (PAR-2). Приведём только не многие из них. Известно, что экстракты немецкого таракана индуцировали аллергическую сенсибилизацию и воспаление слизистой оболочки через стимуляцию PAR-2 у мышей [30]. В эксперименте стимуляция сериновыми и цистеиновыми протеиназами ЭК дыхательных путей приводила к выработке ими TSLP [26, 31] и IL-25 [32]. При этом ингибирование PAR-2 рецепторов ЭК резко снижало продукцию TSLP [26, 31]. Косвенным подтверждением влияний белков аллергенов с протеазной активностью на продукцию TSLP является также обнаруженное у пациентов, страдающих бронхиальной астмой повышение экспрессии PARs-2 рецепторов на ЭК дыхательных путей. Интересно что, в экспериментальной модели на мышах, одновременное ингаляционное введение агониста PAR-2 и овальбумина приводило к развитию сенсибилизации к овальбумину. В то время как воздействие овальбумина без агониста PAR-2 формировало толерантность к белку. Соответственно стимуляция PARs-2 ЭК создаёт необходимый цитокиновый фон, способствующий формированию сенсибилизации к поступающим антигенам [20, 26]. Кроме ЭК, в барьерных тканях за иммунологический надзор отвечают множество других клеток (эозинофилы, тучные клетки, Т-лимфоциты, дендритные клетки (ДК), макрофаги и NK-клетки и другие). Воздействие антигенов с протеазной активностью на рецепторы ДК, тучных клеток и эозинофилов в различных экспериментальных моделях приво-

дило к продукции ими TSLP или способствовало развитию аллергического воспаления [20, 26, 31].

Наиболее изучено и доказано также, что воздействие главного мажорного аллергена клещей домашней пыли Der p 2 /Der f 2 на TLR4 ЭК дыхательных путей может приводить к продукции IL-25, IL-33 и TSLP [20, 31].

Однако, зависимость увеличения продукции TSLP ЭК от поступления аллергенного триггера установлена не для всех аллергенных молекул или находится в процессе изучения. Повышенная продукция TSLP вне зависимости от природы поступающего антигена возможна и при наследственной предрасположенности. Генетические исследования показали, что полиморфизм гена TSLP ассоциирован с астмой и гиперреактивностью дыхательных путей, изменением общего IgE и эозинофилией. В тоже время данная наследственная аномалия прослеживается у больных с атопическими заболеваниями лишь в определённой этнической группе [14, 33].

Итак, аллергены, хотя и не все, могут изменять продукцию цитокинов и хемокинов клетками врождённой иммунной системы, способствуя формированию Th2 иммунного ответа [20, 26, 28, 29, 31, 34].

Трансформирующий ростовой фактор бета (TGFβ) и его возможная роль в развитии атопии

Изменение иммунологического реагирования на антиген может быть также связано с нарушениями механизмов формирования толерантности и иммуносупрессии в барьерных тканях. TGF-β является одним из супрессорных цитокинов [35, 36]. Воздействие TGFβ на клетки иммунной системы ограничивает как аутоиммунные реакции, так и реакции на чужеродные антигены: подавляет дифференцировку эффекторных Т-хелперов (Th), продукцию эффекторных цитокинов, супрессирует НК-клетки, приводит к формированию анергичных макрофагов и толерогенных ДК, способствуют дифференцировке адаптивных Т-регуляторных клеток (aTreg) и переключению В-клеток на продукцию IgA [37]. Данные проводимых исследований барьерных тканей пищеварительной системы выявили, что увеличение или уменьшение продукции TGFβ ЭК во многом зависит от наличия или отсутствия воспалительных реакций в кишечнике, а также от микробиоты, заселяющей его. Некоторые комменсальные бактериальные штаммы желудочно-кишечного тракта индуцируют высвобождение TGF-β из кишечного эпителия [21, 38]. Приме-

чительно, что инкубация интестинальных ЭК с различными бактериями приводит к различным уровням соотношений продукции ЭК TSLP и TGF-β в зависимости от природы бактериальных агентов [35]. Полученные на современном этапе знания, могут служить косвенным доказательством, что развитие аллергических реакций на пищевые аллергены может зависеть от дисфункциональных нарушений продукции TGF-β, что может быть связано либо с изменением микробиоты либо с наличием тех или иных воспалительных реакций. Безусловно, это утверждение требует ещё серьёзных доказательств [18, 21, 35, 36, 38].

Повреждение барьерных тканей

Картина реактивности иммунологической системы меняется при повреждении эпителиальных клеток, при этом выделяются особые молекулы: damage-associated molecular patterns (DAMPs) [39]. Данные молекулы воздействуют на паттерн-распознающие рецепторы (ППР) клеток иммунной системы, что способствует созреванию ДК, выработке клетками иммунной системы провоспалительных цитокинов и, следовательно, формированию протективного иммунного ответа [21,40]. Если учесть, что IL-33 высвобождается из ядра во внеклеточное пространство при апоптозе, некрозе, клеточном стрессе или механическом повреждении клетки и является одним из цитокинов, способствующим реализации Th2 иммунного ответа, то неспецифические повреждения барьерных тканей могут способствовать аллергическому воспалению у лиц с наследственной предрасположенностью к атопии [21, 39, 41].

Итак, изменение профиля синтезируемых цитокинов и хемокинов, таких как TSLP, IL-25 и IL-33, клетками врождённой иммунной системы в барьерных тканях связано со структурой аллергена и с предрасполагающими факторами окружающей среды [2, 19, 20, 21, 35].

Дифференцировка Th2-лимфоцитов и их функциональные особенности у лиц с генетической предрасположенностью к атопии

Миелоидные ДК (мДК) барьерных тканей поглощают чужеродный антиген. Они являются точкой приложения ряда провоспалительных цитокинов и хемокинов (TSLP, интерлейкины 25 и 33, GM-CSF и др.). Являясь стимулом для созревания дендроцитов, они влияют и на их способность представлять антиген и индуцировать Th2

лимфоциты. Мигрируя из тканей, миелоидные дендрциты через лимфатические сосуды поступают в региональные узлы, и при этом созревают [2, 14, 28, 42]. Их функцией является переработка поглощенного материала и включение пептидных фрагментов белков в молекулы МНС-II. В результате усиливается поверхностная экспрессия молекул МНС-II и ко-стимулирующих (CD80 и CD86). Под влиянием TSLP мДК теряют способность продуцировать IL12 и получают возможность вырабатывать OX40L, который относится к цитокинам семейства факторов некроза опухоли [2, 14, 35]. В Т-зоне лимфатического узла происходит взаимодействие мДК с Th0. Узнавание антигена Т-клеточным рецептором обеспечивает первый сигнал активации Т-хелперов [13,42]. Вторым сигналом подаётся при взаимодействии антигена CD28 Th0 с ко-стимулирующими молекулами CD80 и CD86 мДК. Дифференцировка Th0 в Th2 зависит, прежде всего, от характера цитокинов, воздействующих на лимфоцит [2, 13]. Взаимодействие OX40 Т-клеток с OX40L мДК индуцирует образование Т-лимфоцитами собственного ИЛ-4. Помощь в создании необходимого цитокинового окружения возможна и со стороны тучных клеток и базофилов. Данные клетки способны продуцировать ИЛ-4 после воздействия на них TSLP и ИЛ33 [2, 13, 14, 42]. Взаимодействие ИЛ-4 с рецептором ИЛ-4R запускает JAK-STAT6 сигнальный путь в клетке, который активирует транскрипционный регулятор GATA-binding protein (GATA3) в ядре. В результате GATA3 приобретает способность взаимодействовать с промотерными участками генов, управляющих ростом и дифференцировкой клетки в Th2 лимфоцит. Происходит экспрессия данных генов и, соответственно, дифференцировка Th0 в Th2 лимфоцит [2, 11]. Взаимодействие OX40 с OX40L также обеспечивает пролиферацию и выживание Th2 и приводит с течением времени к накоплению Т-клеток памяти [14, 43].

Наследственно обусловленные нарушения внутриклеточной регуляции Т-хелперов у больных atopическими заболеваниями способствуют преимущественной дифференцировке Th0 в Th2 лимфоциты и могут приводить к формированию клонов Th2 лимфоцитов, отличных от таковых у здоровых людей. Данные клоны Т-хелперов второго типа не только могут быть способны продуцировать повышенные дозы ИЛ-4 и ИЛ-13, но и в некоторых случаях синтезировать их более длительно. Последнее связано с генетическими и функциональными нарушениями цитокин индуцируемых ингибиторов (SOCS). Кроме того,

у активированных Th2 подавляются механизмы Fas – зависимого апоптоза, что способствует длительной выживаемости данных эффекторных клеток [1, 9, 10, 11, 12, 13, 44].

Усиление регулирующих влияний Th2 может быть вызвано снижением регулирующих влияний Th1-клеток, так как существует взаимное подавление между транскрипционными регуляторами Th1 и Th2-хелперов. Снижение функциональной активности популяции клеток Th1 может быть связано с генетической предрасположенностью [2, 11]. Наследственные нарушения JAK-STAT4 и JAK-STAT1 сигнальных путей и транскрипционного регулятора T-box expressed in T-cells (T-bet), приводящие к уменьшению содержания и гипофункции T-bet в клетке, способствуют снижению дифференцировки Th0 в Th1 и ослаблению выработки IFN-γ и ИЛ-12 [9,11].

Выявлены ещё некоторые особенности Th2-клеток, прошедших дифференцировку опосредованную механизмом с участием TSLP. Главная из которых состоит в секреции наряду с классическими Th2-цитокинами (ИЛ5, ИЛ9 ИЛ-4 и ИЛ-13) провоспалительного цитокина фактора некроза опухоли-α (TNFα) [2, 29]. Регулирующая роль цитокинов в иммунном ответе распределяется следующим образом. Выживаемость, рост и дифференцировку эозинофилов опосредует ИЛ-5, а пролиферацию тучных клеток - ИЛ-9 и ИЛ-4. ИЛ4 и ИЛ13 играют решающую роль в гуморальном иммунном ответе при atopии. TNFα является провоспалительным цитокином, обладающим не только местным, но и системным действием на организм. Его регулирующее влияние охватывают разные иммунocyты, а активация обеспечивается рецептором TNFR2 на этих клетках [13, 45]. Действие TNFα способствует их созреванию и дифференцировке, стимулирует выработку иммуноглобулинов. TNFα обеспечивает адгезию лейкоцитов, стимулируя клетки эндотелия к индукции экспрессии молекул адгезии (Е-селектинов), тем самым формируя инфильтрацию ткани клетками воспаления [45, 46, 47, 48].

Гуморальный иммунный ответ при atopии

Дальнейшая реализация механизма аллергического реагирования протекает следующим образом. После того, как аллергены запускают процессы активации В-лимфоцитов [2, 13], с ними взаимодействуют активированные специфические Th2-клетки. Продуцируемые Th2 цитокины ИЛ4 и ИЛ13 способствуют переключению синтеза антител на IgE в В-клетке, с дальнейшим

формированием IgE продуцирующих плазматических клеток и В-клеток памяти [1, 17, 42, 49]. Иммуноглобулины Е имеют высокую степень сродства с FcR1 рецепторами тучных клеток и базофилов. Фиксация IgE на данных клетках является заключительным этапом сенсибилизации организма к аллергену [2, 7, 49].

Механизмы реализации иммунного ответа при атопии

При повторном контакте иммунной системы с аллергеном происходит его одномоментное взаимодействие - «сшивание» с двумя IgE антителами, связанными посредством Fc-рецепторов с тучными клетками или базофилами, что приводит к их дегрануляции и высвобождению медиаторов аллергического воспаления и, следовательно, к запуску патохимической и патофизиологической стадий патологического процесса. [1,2,49]. Выделение и синтез тучными клетками медиаторов аллергического воспаления, хемотаксических факторов, IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, TNF α и других приводит к первой быстрой фазе аллергической реакции. Следующая (отложенная) фаза немедленной гиперчувствительности разворачивается 4–6 часов спустя экспозиции аллергена. В этой фазе хемотактанты тучных клеток привлекают эозинофилы, базофилы, нейтрофилы и моноциты из циркулирующей крови [2, 48]. Выделяемые эозинофилами белки: главный щелочной белок, эозинофильная пероксидаза, эозинофильный катионный протеин и эозинофильный нейротоксин участвуют в повреждении клеток в очагах поражения. На всех этапах развития воспаления в нём принимают участие Th2, продуцируя IL-4, IL-13, IL-5, IL-9 и TNF α [42, 49]. Кроме того, IL4 способствует усилению выработки TSLP ЭК [26]. Основные патофизиологические эффекты аллергического воспаления проявляются вазодилатацией, спазмом гладких мышц, повышенным слизеобразованием, раздражением нервных окончаний, тромбоцитарной агрегацией, повреждением клеток в очаге воспаления [2, 42, 48]. Продолжающаяся стимуляция клеток иммунной системы причинно-значимым аллергеном через барьерные ткани или кровь, поддерживает или периодически обостряет воспалительный процесс и способствует расширению спектра сенсибилизации [51]. Патогенез атопических заболеваний, особенно с присоединением бактериальной инфекции, может включать повышение активности и Th1-клеток. Лимфоциты Th1 играют существенную роль в апоптозе эпителия при

бронхиальной астме и атопическом дерматите. Регулирующее влияние на ход патологического процесса оказывают также Th17 и Th22. Th17 - лимфоциты регулируют процессы миграции эозинофилов и нейтрофилов в очаг воспаления. Полагают, что Th22 лимфоциты являются одним из индукторов воспаления, а также регуляторами регенерации тканей при атопическом дерматите [2, 49].

Адаптивные регуляторные CD4+ лимфоциты

Происходящим разрушительным процессам аллергического воспаления может противостоять только система супрессорных механизмов иммунной системы. Наиболее существенное значение в реализации этой функции принадлежит адаптивным регуляторным CD4+ лимфоцитам [2, 4, 49]. Основными популяциями аTreg являются Th3 клетки, продуцирующие TGF- β и T-регуляторы1 (Tr1), продуцирующие IL-10. Данные популяции аTreg разнородны по экспрессии стимулирующих молекул, проявляющих супрессорную активность (транскрипционного регулятора Foxp3+ и ингибитора костимуляции – cytotoxic-T-lymphocyte-associated protein-4 (CTLA-4) [4, 50, 52]. Однако, продуцируемые аTreg цитокины IL-10 и TGF- β в большей степени определяют их супрессирующие влияния [4, 53, 54]. В генетических исследованиях обнаружены вариации генов IL-10, связанные с восприимчивостью к бронхиальной астме и пищевой аллергией особенно в азиатской популяции [2, 15].

Популяции Treg могут подавлять аллергические реакции прямо и косвенно на различных этапах развития патогенетического процесса. Treg супрессируют ДК, поддерживающие генерацию эффекторных Т-клеток, и способствуют активации ДК, поддерживающие дифференцировку аTreg. Супрессирующие влияния Treg охватывают эффекторные Т-клетки, тучные клетки, базофилы и эозинофилы, а также В-клетки, способствуя переключению синтеза иммуноглобулинов с IgE на IgA и IgG4. Treg могут подавлять миграцию воспалительных клеток и снижать продукцию слизи в тканях [50, 55]. Положительная корреляция уровня и супрессорной активности Treg с эффективностью проводимой аллерген-специфической иммунотерапии является одним из доказательств участия данных клеток в контроле толерантности к аллергенам [4, 37, 55].

Если обобщить научные работы, изучающие функции Treg при бронхиальной астме и аллергическом рините, то в их большей части обна-

ружена пониженная супрессорная активность Treg [4, 54, 56, 57]. В некоторых исследованиях существенных изменений функций Treg не отмечали [4, 58]. Наоборот, в работах по изучению Treg при atopическом дерматите часто выявляли их повышенную супрессорную активность [4,59]. В одном из исследований отмечено, что стафилококковый энтеротоксин снижает функциональную активность Treg как у больных АД, так и у здоровых лиц. Таким образом, снижение активности Treg при atopическом дерматите, возможно, может быть связано с постоянным присутствием патогенной микрофлоры в коже больных [59]. Во многих исследованиях обсуждается, что способность Treg к иммуносупрессии, в том числе к нарушенной иммуносупрессии, может определяться типом и дозой антигена, а также нозологической формой и стадией atopического заболевания, что может сказываться на результатах проводимых исследований. Трудностей для проведения научных изысканий добавляют сложности в идентификации различных популяций Treg клеток [4, 56, 60].

Литература

1. Порядин Г.В. Молекулярные и клеточные механизмы иммунопатологии: состояние проблемы и перспективы исследований. (Актовая речь 14 апреля 2008 г.). Лечебное дело 2008; 3: 1-48.
2. Ярилин А.А. Иммунология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010.
3. Титова Н.Д. Аллергия, atopия, IgE-антитела и концепция аллергенной сети. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2011; 4: 39-47.
4. Свиридова В.С., Климов В.В., Денисов А.А. и соавт. Иммунорегуляторные субпопуляции Т-клеток при опухолевом росте и аллергических заболеваниях. Сибирский онкологический журнал 2010; 3(39): 38-47.
5. Johansson S.G.O., Bieber N., Dahl R. et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the nomenclature review committee of the World Allergy Organisation, October 2003. Journal of Allergy and Clinical Immunology 2004; 113: 832-836.
6. Johansson S.G.O., Hourihane J. O'B, Busquet J. et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from EAACI nomenclature task force. Allergy 2001; 56: 813-824.
7. Железникова Г.Ф. Иммуноглобулин Е: Биологическая роль при инфекционных заболеваниях. Медицинская иммунология 2002; 4(4-5): 515-534.
8. Коненков В.И., Смольникова М.В. Структурные основы и функциональная значимость аллельного полиморфизма генов цитокинов человека и их рецепторов. Медицинская иммунология 2003; 5(1-2): 11-28.
9. Seif F, Khoshmirisafa M., Aazami H. et al. The role of JAK-STAT signaling pathway and its regulators in the fate of T helper cells. Communication and Signaling 2017; 15(23): 1-13. DOI:10.1186/s12964-017-0177-y.
10. Минеев В.Н., Сорокина Л.Н., Нёма М.А. Полиморфизм гена белка STAT6 и бронхиальная астма. Казанский медицинский журнал 2009; 90(1): 102-109.
11. Ярилин А.А. Транскрипционные регуляторы дифференцировки Т-хелперов. Иммунология 2010; 3: 153-168.
12. Салтыкова И.В., Фрейдин М.Б., Брагина Е.Ю. и соавт. Ассоциация полиморфизма rs6737848 гена SOCS5 с бронхиальной астмой. Вестник Российской академии медицинских наук 2013; 7: 53-56.
13. Бурместер Г.Р. Пецутто А. Наглядная иммунология. М.: Лаборатория знаний; 2018.
14. Ito T, Liu Y.J., Arima K. Cellular and Molecular Mechanisms of TSLP Function in Human Allergic Disorders – TSLP Programs the "Th2 code" in Dendritic Cells. Allergol Int 2012; 61(1): 35-43. DOI: 10.2332/allergolint.11-RAI-0376.
15. Bocşan I.C., Muntean A., Buzoianu A.D. The association between the interleukin-10 gene polymorphism (-1082 G/A) and allergic diseases. HVM Bioflux 2015; 7(4): 237-243.
16. Hogan M.B., Peele K., Wilson N.W. Skin barrier function and its importance at the start of the atop march. Journal of Allergy 2012; 1-7. DOI:10.1155/2012/901940.
17. Хаитов М.Р., Ильина Н.И., Лусс Л.В. и соавт. Мукозальный иммунитет респираторного тракта и его роль при профессиональных патологиях. Медицина экстремальных ситуаций 2017; 8-24.
18. Новик Г.А. Стратегия формирования толерантности у детей с пищевой аллергией. Вопросы современной педиатрии 2015; 14(1): 70-77.

Заключение

Итак, нарушения внутриклеточной и межклеточной регуляции иммунной системы при atopии приводит к функциональным и/или количественным изменениям соотношений взаимосвязанных между собой клеточных популяций адаптивного звена иммунитета. Основной патологический сдвиг прослеживается в дисбалансе регуляторных влияний между Th1, Th2 и Treg клетками, с превалированием влияний Th2. Результатом иммунопатологических сдвигов являются изменения соотношений уровней цитокинов, наиболее важные из которых – IL4/IFN- γ и IL4/IL10 со смещением в сторону IL4 в том и другом случае. В конечном итоге данные нарушения приводят к переключению синтеза антител на IgE в В-клетке и запуску дальнейших иммунологических, патохимических и патофизиологических стадий аллергического процесса, приводящих к повреждению тканей организма [2, 11, 13, 18, 19, 37].

19. Пичужкина О.В., Гушин И.С., Курбачева О.М. Реаранжировка иммунного ответа в результате проводимой АСИТ. Экспериментальная и клиническая иммунология 2013; 43-48.
20. Matsumura Ya. Role of allergen source-derived proteases in sensitization via airway epithelial cells. *Journal of Allergy* 2012; 1-11. DOI:10.1155/2012/903659.
21. Киселева Е.П. Акцептивный иммунитет – основа симбиотических взаимоотношений. *Инфекция и иммунитет* 2015; 5(2): 113-130.
22. Chapman M.D., Pomes A., Breiteneder H. et al. Nomenclature and structural biology of allergens. *J allergy Clin immunol* 2007; 119(2): 414-420.
23. Scheurer S., Schülke S. Interaction of non-specific lipid-transfer proteins with plant-derived lipids and its impact on allergic sensitization. *Front Immunol* 2018; 9(1389): 1-9. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01389.
24. Finkina E.I., Melnikova D.N., Bogdanov I.V. et al. Lipid transfer proteins as components of the plant innate immune system: structure, functions, and applications. *Acta Naturae* 2016; 8(2): 47-61.
25. Лусс Л.В. Аллергия – болезнь цивилизации: эпидемиология, факторы риска, этиология, классификация, механизмы развития. *Consilium medicum* 2002; 4(4): 3-13.
26. Kouzaki H., O'Grady S.M., Lawrence C.B. et al. Proteases induce production of thymic stromal lymphopoietin by airway epithelial cells through protease-activated receptor-2. *J Immunol* 2009; 183(2): 1427-1434. DOI: 10.4049/jimmunol.0900904.
27. Яровая Г.А., Блохина Т.Б., Нешкова Е.А. Рецепторы, активируемые протеиназами (PARs) – сигнальный путь, инициируемый ограниченным протеолизом. *Лабораторная медицина* 2009; 10:23-34.
28. Грищенко Е.А. Дендритные клетки дыхательных путей и аллергические заболевания. *Аллергология и иммунология в педиатрии* 2015; 3(42): 19-28.
29. Kouzaki H., Kikuoka H., Matsumoto K. et al. A mechanism of interleukin-25 production from airway epithelial cells induced by Japanese cedar pollen. *Clinical Immunology* 2018; 193: 46-51. DOI: 10.1016/j.clim.2018.01.009
30. Arizmendi N.G., Abel M., Mihara K. et al. Mucosal allergic sensitization to cockroach allergens is dependent on proteinase activity and proteinase-activated receptor-2 activation. *Journal of Immunology* 2011; 186(5): 3164–3172. DOI: 10.4049/jimmunol.0903812.
31. Omori-Miyake M., Ziegler S.F. Mouse models of allergic diseases: TSLP and its functional roles. *Allergology International* 2012; 61: 27-34. DOI: 10.2332/allergolint.11-RAI-0374.
32. Kouzaki H., Tojima I., Kita H. et al. Transcription of Interleukin-25 and extracellular release of the protein is regulated by allergen proteases in airway epithelial cells. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology* 2013; 49(5): 741-750. DOI: 10.1165/rcmb.2012-0304OC.
33. Мухаммадиева Г.Ф., Кутлина Т.Г., Каримов Д.О. и соавт. Роль полиморфных вариантов генов TNF α , TSLP в развитии профессиональной бронхиальной астмы. *Экология человека* 2017; 1034-38.
34. Qiu Z, Zhou J, Liu F et al. Deletion of Shp2 in bronchial epithelial cells impairs IL-25 production in vitro, but has minor influence on asthmatic inflammation in vivo. *PLoS ONE* 2017; 12(5): 1-17. DOI: 10.1371/journal.pone.0177334
35. Rescigno M., Sabatino A. Dendritic cells in intestinal homeostasis and disease. *J Clin Invest* 2009; 119(9): 2441-2450. DOI: 10.1172/JCI39134
36. Ihara S., Hirata Y., Koike K. TGF- β in inflammatory bowel disease: a key regulator of immune cells, epithelium, and the intestinal microbiota. *J Gastroenterol* 2017; 52(7): 777-787. DOI: 10.1007/s00535-017-1350-1.
37. Выхристенко Л.Р. Механизмы пероральной толерантности к аллергенам. *Иммунопатология, аллергология, инфектология* 2015; 4: 16-26. DOI: 10.14427/jipai.2015.4.16.
38. Kashiwagi I, Morita R, Schichita T, et al. Smad2 and Smad3 inversely regulate TGF- β autoinduction in *Clostridium butyricum*-activated dendritic cells. *Immunity* 2015; 43(1): 65–79. DOI: 10.1016/j.immuni.2015.06.010.
39. Chaudhry Sh.R., Hafez A., Jahromi B.R. et al. Role of damage associated molecular pattern molecules (DAMPs) in aneurysmal subarachnoid hemorrhage (aSAH). *International Journal of Molecular Sciences* 2018; 19(7): 2035. DOI: 10.3390/ijms19072035.
40. Land W.G. The Role of damage-associated molecular patterns (DAMPs) in human diseases. Part II: DAMPs as diagnostics, prognostics and therapeutics in clinical medicine. *Sultan Qaboos Univ Med J* 2015; 15(2): 157–170.
41. Учасова Е.Г., Груздева О.В., Дылева Ю.А. и соавт. Интерлейкин-33 и фиброз: современный взгляд на патогенез. *Медицинская иммунология* 2018; 20(4): 477-484.
42. Хаитов Р.М. Иммунология: структура и функции иммунной системы: учебное пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013.
43. Бережная Н.М. Интерлейкин-25 (IL-17E): виновник аллергии и противник рака. *Цитокины и воспаление* 2010; 9(3): 3-14.
44. Seki, Y. I., Inoue, H., Nagata et al. SOCS-3 regulates onset and maintenance of Th2-mediated allergic responses. *Nature Medicine* 2003; 9(8): 1047-1054. DOI: 10.1038/nm896.
45. Черешнев В.А., Гусев Е.Ю. Иммунология воспаления: роль цитокинов. *Медицинская иммунология* 2001; 3(3): 361-368.
46. А.А. Ярилина. Роль молекул адгезии в патогенезе ревматоидного артрита. *Научно-практическая ревматология* 2000; 1: 61-68.
47. Doss G.P., Agoramoorthy G., Chakraborty C. TNF/TNFR: drug target for autoimmune diseases and immune-mediated inflammatory diseases. *Front Biosci (Landmark Ed)* 2014; 1(19): 1028-40.
48. Попов Н.Н., Куринная Е.Г. Молекулярные и клеточные механизмы развития аллергических реакций I типа. Основные принципы диагностики и лечения. *Вестник Харьковского национального университета имени В.Н. Каразина. Серия «Медицина»* 2002; 545: 114-125.
49. Akdis C.A., Akdis M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy and immune tolerance to allergens. *World Allergy Organization Journal* 2015; 8(1): 1–12. DOI 10.1186/s40413-015-0063-2.
50. Jutel M., Akdis C.A. Immunological mechanisms of allergen-specific immunoterapi. *Allergy* 2011; 66: 25-732. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2011.02589.x.
51. Скрипкин Ю.К., Мордовцев В.Н. Кожные и венерические болезни. *Руководство для врачей в 2-х томах. М.: Медицина; 1999, Том 2.*
52. Макарова С.Г., Болдырева М.Н., Лаврова Т.Е. и соавт. Кишечный микробиоценоз, пищевая толерантность и пищевая аллергия. *Вопросы современной педиатрии* 2014; 13(3): 21-29.
53. Кцюян Л.А., Бабакехвян Т.М. Современные взгляды на патогенез аллергических заболеваний. *Трудный пациент* 2016; 14(8-9): 34-39.
54. Солдатов А.А., Авдеева Ж.И., Медуницын Н.В. Механизмы аллергической реакции немедленного типа, препараты и методы специфической иммунотерапии. *Иммунология* 2016; 37(1): 51-60. DOI: 10.18821/0206-4952-2016-37-1-51-60.
55. Fujita H, Soyka M.B., Akdis M. et al. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Clinical and Translational Allergy* 2012; 2: 1-8. DOI: 10.1186/2045-7022-2-2.

56. Grindebacke H., Wing K., Andersson A.C. et al. Defective suppression of Th2 cytokines by CD4CD25 regulatory T cells in birch allergics during birch pollen season. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 1364-1372.
57. Stelmaszczyk-Emmel A., Zawadzka-Krajewska A., Szypowska A. et al. Frequency and activation of CD4+CD25 FoxP3+ regulatory T cells in peripheral blood from children with atopic allergy. *Arch Allergy Immunol* 2013; 162: 16-24. DOI: 10.1159/000350769.
58. Bellinghausen I., Klostermann B., Knop J. et al. Human CD4+CD25+ T cells derived from the majority of atopic donors are able to suppress TH1 and TH2 cytokine production. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 862-868.
59. K. Gáspár, S. Baráth, G. Nagy et al. Regulatory T-cell subsets with acquired functional impairment: important indicators of disease severity in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 2015; 95(2): 151-155. DOI: 10.2340/00015555-1882.
60. Bellinghausen I., König B., Bottcher I. et al. Regulatory activity of human CD4 CD25 T cells depends on allergen concentration, type of allergen and atopy status of the donor. *Immunology* 2005; 116: 103-111. DOI:10.1111/j.1365-2567.2005.02205.x.

Сведения об авторах:

Петрова Станислава Юрьевна – старший научный сотрудник, кандидат медицинских наук, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», лаборатория по разработке аллергенов. 105064, Россия, Москва, Малый Казенный пер., 5а. Тел.: 8 (916) 463-32-97. E-mail: laball@yandex.ru

Хлгатян Светлана Вагинаковна – ведущий научный сотрудник, доктор биологических наук, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», лаборатория по разработке аллергенов.

Бержец Валентина Михайловна – заведующая лабораторией, доктор биологических наук, профессор, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», лаборатория по разработке аллергенов.

Радикова Ольга Вячеславовна – научный сотрудник, кандидат медицинских наук, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», лаборатория по разработке аллергенов

Поступила 15.01.2019 г.