

УДК 616-056.43-097

DOI: 10.20538/1682-0363-2017-4-233–241

Для цитирования: Порядин Г.В., Салмаси Ж.М., Казимирский А.Н., Семенова Л.Ю. Иммунопатогенез формирования atopических заболеваний. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017; 16 (4): 233–241.

Иммунопатогенез формирования atopических заболеваний

Порядин Г.В., Салмаси Ж.М., Казимирский А.Н., Семенова Л.Ю.

Российский национальный исследовательский медицинский университет (РНИМУ) им. Н.И. Пирогова Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянинова, 1

РЕЗЮМЕ

Цель работы – сравнительное изучение изменений поверхностного фенотипа лимфоцитов крови у больных с различными формами atopических заболеваний и латентной сенсibilизацией.

Материал и методы. Исследование проведено на лимфоцитах периферической крови 22 больных с латентной сенсibilизацией, 30 больных поллинозом, 44 больных atopической бронхиальной астмой и 36 пациентов с atopическим дерматитом. Контрольную группу составили 26 здоровых людей.

Результаты проведенных исследований убедительно свидетельствуют, что atopические болезни различаются не только клиническими проявлениями, но и механизмами нарушений функций иммунной системы. Сравнительное изучение поверхностного фенотипа лимфоцитов у больных с различными формами atopии позволило выявить существенное нарастание изменений их субпопуляционного состава по мере усиления тяжести клинических проявлений заболеваний. У больных всеми исследованными формами atopии отмечалось повышение содержания в периферической крови В-лимфоцитов, экспрессирующих маркер CD72, и лимфоцитов, несущих ранние активационные антигены CD23, CD25, CD71 и рецепторы адгезии CD54. Развитие поллиноза, atopической бронхиальной астмы и atopического дерматита сопровождалось дополнительным повышением содержания в периферической крови лимфоцитов, экспрессирующих поздний маркер активации HLA-DR, предшественников плазматических клеток и лимфоцитов CD38⁺, несущих поверхностные иммуноглобулины. В крови у больных atopией с выраженными клиническими проявлениями выявлено достоверное повышение содержания всех изученных субпопуляций В-лимфоцитов. У больных с латентной сенсibilизацией зарегистрировано повышенное содержание в крови лимфоцитов, экспрессирующих CD95-рецептор запуска Fas-индуцированного апоптоза, и снижение количества клеток, экспрессирующих его лиганд – рецептор CD178. У больных с atopической бронхиальной астмой и atopическим дерматитом содержание в крови CD95⁺ лимфоцитов, напротив, снижено, а CD178⁺-лимфоцитов – повышено, что отражает нарушение Fas-зависимого апоптоза при тяжелых atopических заболеваниях.

Ключевые слова: atopическая бронхиальная астма, atopический дерматит, поллиноз, латентная сенсibilизация, CD-антигены.

ВВЕДЕНИЕ

Перенос результатов фундаментальных исследований из биомедицины в медицинскую практику с целью улучшения лечения и диагно-

стики – одно из важнейших направлений развития современной медицины. В настоящее время аллергические заболевания, имеющие в своей основе нарушения функции иммунной системы, являются ведущей причиной инвалидизации населения во многих развитых странах, в том числе и в Российской Федерации. Вопросы качественной

✉ Казимирский Александр Николаевич, e-mail: alnica10@mail.ru.

диагностики и эффективной терапии этих заболеваний не могут быть решены без понимания их патогенеза. Однако, несмотря на длительное изучение патогенеза аллергии, механизмы аллергической перестройки иммунной системы остаются невыясненными.

Полноценное представление об особенностях функционирования иммунной системы при патологии, поиск механизмов прогрессирования заболеваний, подбор оптимальной терапии можно получить лишь при комплексной оценке функционального состояния различных звеньев иммунной системы. Одним из используемых в этих целях эффективных методических подходов является оценка экспрессии отдельных функциональных молекул на поверхности иммунокомпетентных клеток (лимфоцитов и др.). Используя широкий спектр моноклональных антител к поверхностным рецепторам лимфоцитов, возможно оценить как количественные (популяционные и субпопуляционные) параметры, так и функциональное состояние иммунной системы. Более того, подобный подход позволяет оценить уровень патогенетического дефекта иммунной системы.

Существенную роль в развитии аллергии играют нарушения активности различных субпопуляций и апоптоза лимфоцитов [1–3], которые могут быть исследованы с помощью оценки экспрессии отдельных функциональных молекул на поверхности лимфоцитов. Для аллергологии концепция персонализированного подхода на основе трансляционной медицины наиболее эффективно может быть реализована при изучении таких заболеваний, как поллиноз, бронхиальная астма, atopический дерматит.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы 22 больных латентной сенсibilизацией, 30 больных поллинозом, 44 больных atopической бронхиальной астмой (АБА) и 36 пациентов с atopическим дерматитом. Все больные с поллинозом, atopической бронхиальной астмой и atopическим дерматитом были обследованы в период обострения заболевания. Контрольную группу составили 26 здоровых людей.

Оценку относительного и абсолютного содержания в периферической крови лимфоцитов, экспрессирующих антигены CD3, CD4, CD8, CD16, CD56, CD20, CD72, CD38, CD23, CD25, CD71, HLA-DR, CD95, CD54, CD30, CD178 и мембранные иммуноглобулины mIgM и mIgG, проводили методом непрямой иммунофлуоресценции с помощью моноклональных антител ИКО,

ДАСО (eBioscience). В качестве вспомогательных методов использовали выделение лимфоцитов по методу Воуит в градиенте плотности фиколл-верографина, оценку их жизнеспособности сразу после выделения из крови и подсчет их числа в периферической крови. Статистическую обработку полученных результатов с целью оценки достоверности регистрируемых изменений проводили при большой выборке с помощью критерия *t* Стьюдента; при малой выборке с ненормальным распределением, а также при сравнении попарно связанных вариантов – с применением непараметрического критерия Вилкоксона – Манна – Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Латентную сенсibilизацию рассматривают как состояние, предшествующее развитию многих аллергических заболеваний. При проведении кожных проб у большинства пациентов выявлена повышенная чувствительность к бытовым аллергенам. Клинически латентная сенсibilизация не проявлялась. При проведении иммунологических исследований у пациентов регистрировали следующие особенности иммунного статуса (табл. 1–4):

- снижение содержания Т-лимфоцитов при нормальном количестве хелперно-индукторных лимфоцитов (CD4⁺-клетки) и цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8⁺-клетки);

- двукратное снижение количества НК-клеток (CD16⁺-лимфоциты);

- увеличение (в 2,7 раза) количества активированных CD23⁺ В-лимфоцитов при отсутствии изменений (относительно нормы) общего количества В-лимфоцитов (CD20⁺-клетки), количества премированных антигеном клеток (CD72⁺-клетки) и IgM⁺- и IgG⁺-лимфоцитов;

- увеличение количества лимфоцитов, экспрессирующих маркеры ранней активации (CD25 и CD71), при соответствующем норме содержания клеток, несущих маркер поздней активации (HLA-DR);

- увеличение (в 3,5 раза) количества клеток, экспрессирующих рецептор адгезии CD54;

- увеличение (в 2,5 раза) количества лимфоцитов, несущих маркер индукции апоптоза CD95;

- снижение (в 2 раза) количества лимфоцитов, экспрессирующих лиганд рецептора активационного апоптоза (CD178⁺-лимфоциты).

Анализируя полученные результаты, можно заключить, что иммуннопатогенез латентной сенсibilизации характеризуется активацией Т-лим-

Т а б л и ц а 1

Содержание субпопуляций Т-лимфоцитов и NK-клеток в крови у больных разными формами atopических заболеваний, $X \pm m$					
Антигенный маркер	Здоровые доноры	Латентная сенсibilизация	Поллиноз	АБА	Атопический дерматит
CD3 ⁺	66,74 ± 0,99	51,60 ± 3,80 ***	52,69 ± 2,06 ***	56,64 ± 1,72 ***	59,03 ± 1,53 **
CD4 ⁺	36,71 ± 1,26	37,15 ± 1,92	34,11 ± 2,13	33,42 ± 0,73 **	35,90 ± 2,65
CD8 ⁺	26,34 ± 0,75	23,61 ± 3,58	24,87 ± 1,69	20,69 ± 0,73 ***	21,79 ± 1,33 *
CD16 ⁺	12,84 ± 0,68	6,21 ± 1,25 ***	12,27 ± 1,22	9,73 ± 0,33 ***	12,5 ± 1,49
CD56 ⁺	4,78 ± 0,52	6,73 ± 2,04	15,12 ± 4,29 ***	15,58 ± 1,14***	–

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,01$ по сравнению с группой здоровых доноров (здесь и в табл. 2–4).

Т а б л и ц а 2

Содержание субпопуляций В-лимфоцитов в крови у больных разными формами atopических заболеваний, $X \pm m$					
Антигенный маркер	Здоровые доноры	Латентная сенсibilизация	Поллиноз	АБА	Атопический дерматит
CD20 ⁺	9,97 ± 0,42	9,97 ± 1,66	17,07 ± 1,30 ***	17,44 ± 0,64 ***	19,75 ± 1,71 ***
CD72 ⁺	10,43 ± 0,51	10,37 ± 1,21	11,80 ± 1,08	15,67 ± 0,56***	9,52 ± 1,82
mIgM ⁺	5,98 ± 0,39	7,30 ± 1,83	10,29 ± 0,97 ***	14,22 ± 0,32 ***	13,51 ± 1,39 ***
mIgG ⁺	6,27 ± 0,75	7,46 ± 0,92%	10,48 ± 1,12 **	14,17 ± 0,31 ***	14,36 ± 1,63 ***
CD38 ⁺	7,33 ± 0,52	9,89 ± ,36	15,33 ± 1,65 ***	13,76 ± 0,55 ***	–

Т а б л и ц а 3

Содержание лимфоцитов, экспрессирующих маркеры активации, в крови у больных разными формами atopических заболеваний, $X \pm m$					
Антигенный маркер	Здоровые доноры	Латентная сенсibilизация	Поллиноз	АБА	Атопический дерматит
CD23 ⁺	5,29 ± 0,30	14,54 ± 0,70 ***	11,56 ± 1,08 ***	13,26 ± 0,36 ***	14,09 ± 2,55 ***
CD25 ⁺	6,04 ± 0,24	9,57 ± 1,08 *	12,86 ± 1,40 **	15,70 ± 0,37 ***	13,37 ± 1,34 ***
CD71 ⁺	6,32 ± 0,21	9,49 ± 1,60 *	15,73 ± 1,77 **	13,11 ± 0,77 ***	15,13 ± 2,04 ***
HLA-DR ⁺	11,83 ± 0,30	11,78 ± 1,10	14,94 ± 1,14 *	23,85 ± 0,65 ***	20,11 ± 1,69 **
CD54 ⁺	5,55 ± 0,33	20,30 ± 2,30 ***	22,35 ± 4,27 ***	27,92 ± 1,55 ***	20,12 ± 2,20 ***

Т а б л и ц а 4

Содержание лимфоцитов, экспрессирующих маркеры апоптоза, в крови у больных разными формами atopических заболеваний, $X \pm m$					
Антигенный маркер	Здоровые доноры	Латентная сенсibilизация	Поллиноз	АБА	Атопический дерматит
CD30 ⁺	2,00 ± 0,61	–	2,76 ± 0,45	7,33 ± 0,70 ***	5,87 ± 0,62 ***
CD95 ⁺	4,42 ± 0,20	11,57 ± 1,98 *	13,03 ± 1,59 **	3,74 ± 0,68	3,60 ± 0,81
CD178 ⁺	5,30 ± 0,96	2,57 ± 0,83	–	16,66 ± 2,44 ***	–

фоцитов, о чем свидетельствует увеличение числа CD54⁺-лимфоцитов, и повышением содержания в крови лимфоцитов, экспрессирующих маркеры ранней активации (CD25 и CD71) (см. табл. 3). Развивается активация и В-клеточного звена иммунной системы, но она, по-видимому, не является эффективной.

Практически 3-кратное увеличение содержания в крови активированных CD23⁺ В-лимфоцитов не сопровождается изменением численности зрелых субпопуляций В-лимфоцитов (mIgM⁺ и mIgG⁺) (см. табл. 2). По-видимому, значительная часть активированных В-лимфоцитов элиминируются, не достигая стадии зрелых плазматических клеток. Ведущую роль в элиминации сенсibilизированных лимфоцитов играет усиление индукции Fas-зависимого апоптоза, что проявляется значительным увеличением числа CD95⁺-лимфоцитов в крови (см. табл. 4).

Таким образом, дисбаланс в иммунной системе (увеличение содержания клеток, экспрессирующих CD54-антиген, и количества CD95⁺-лимфоцитов), парциальное усиление активационных процессов и положительные кожные пробы могут служить доказательными признаками (критериями) латентной сенсibilизации при выявлении групп риска в условиях отсутствия клинических проявлений для проведения иммуннокорректирующей терапии [4–6].

Поллиноз, или сезонный аллергический ринит, – классическое атопическое заболевание, характеризующееся небольшим объемом воспаленной ткани и непродолжительным периодом обострения (2–3 нед в году в период цветения растений).

При проведении иммунологических исследований у пациентов с поллинозом также регистрировались существенные отклонения иммунологических параметров от нормы:

- снижение содержания Т-лимфоцитов при нормальном количестве хелперно-индукторных лимфоцитов (CD4⁺-клетки) и цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8⁺-клетки);

- сохраняющееся в норме количество CD16⁺ НК-клеток при увеличении численности CD56⁺-лимфоцитов;

- увеличение содержания В-лимфоцитов (CD20⁺) при нормальном количестве В-клеток, полноценно проходящих этапы дифференцировки (CD72⁺-клетки); повышение (в 2 раза) количества активированных В-лимфоцитов (CD23⁺);

- увеличение числа лимфоцитов с признаками ранней (CD25⁺ и CD71⁺) и поздней (HLA-DR⁺) активации;

- увеличение (в 4 раза) количества клеток, экспрессирующих антиген CD54;

- увеличение (почти в 3 раза) количества CD95⁺-лимфоцитов;

- существенное увеличение (в 2 раза) количества CD38⁺-предшественников плазматических клеток, способных к синтезу IgE после превращения в плазматические клетки.

Полученные результаты позволяют заключить, что для поллиноза характерна полноценная активация как Т-, так и В-клеточного звена иммунной системы. Существенное повышение содержания CD56⁺-лимфоцитов при отсутствии значимых изменений числа CD16⁺-лимфоцитов (см. табл. 1) указывает на присутствие в периферической крови у больных поллинозом минорной субпопуляции НКТ-лимфоцитов, которые в норме локализуются в слизистых оболочках.

Показано, что НКТ-клетки способны непосредственно активироваться некоторыми гликолипидами, присутствующими в спорах грибов и пыльце растений, минуя этап антигенной презентации, и продуцировать высокий уровень IL-4 после взаимодействия с молекулами гликолипидов. В частности, повышение содержания IL-4-продуцирующих НКТ-лимфоцитов в крови у больных бронхиальной астмой способствует поддержанию синтеза IgE [7].

Повышение количества CD95⁺-клеток у больных поллинозом по сравнению с группой здоровых доноров свидетельствует об активации апоптоза лимфоцитов. Клональная пролиферация лимфоцитов, ведущая к увеличению количества антиген-активированных клеток, уравнивается механизмами их программируемой гибели (апоптоза), вследствие чего у этих больных не наблюдается резкого повышения в крови числа лимфоцитов с маркерами поздней активации HLA-DR (см. табл. 3).

Атопическая бронхиальная астма и атопический дерматит характеризуются сходными изменениями иммунофенотипа и функций лимфоцитов [6–9]. При этих заболеваниях наблюдается обширный воспалительный процесс, характеризующийся синтезом большого количества цитокинов, а также усилением процессов перекисного окисления липидов и образования их конечных продуктов [10–12]. Для этих заболеваний характерно (см. табл. 1–4):

- снижение общего содержания Т-лимфоцитов, преимущественно за счет цитотоксических Т-клеток;

- соответствующее норме (при атопическом дерматите) или пониженное (при АБА) количество CD16⁺ НК-клеток при выраженном уве-

личении (в случае АБА) численности CD56⁺-лимфоцитов;

- увеличение содержания в крови всех субпопуляций В-лимфоцитов;

- пропорциональное (в среднем в два раза) увеличение количества лимфоцитов, экспрессирующих поверхностные маркеры как ранней (CD25 и CD21), так и поздней (HLA-DR) активации;

- значительное снижение содержания в крови CD95⁺-лимфоцитов.

Очевидно значительное повышение количества активированных В-лимфоцитов (CD23⁺) и (в 2–3 раза) предшественников плазматических клеток (CD38⁺) в сочетании с увеличением числа зрелых (HLA-DR⁺) лимфоцитов у больных atopическим дерматитом и АБА обуславливается нарушениями активационного апоптоза (см. табл. 2–4). Свидетельством этому является сохраняющийся в норме уровень экспрессии рецептора CD95 (количества CD95⁺ лимфоцитов), что можно объяснить некомпенсированными процессами перекисного окисления липидов и накоплением малонового диальдегида, вызывающего образование белок-белковых и белок-липидных комплексов в плазматической мембране. В таких условиях CD95 становится нестабильным и переходит в растворимое состояние, что приводит к нарушению реализации механизмов Fas/FasL-зависимого апоптоза [2, 7].

ОБСУЖДЕНИЕ

У больных с изученными формами атопии отмечается снижение содержания в крови Т-лимфоцитов (CD3⁺) с параллельным увеличением числа активированных В-лимфоцитов (CD23⁺) и лимфоцитов, экспрессирующих CD54⁺, или рецептор адгезии ICAM-1 (см. табл. 1–3).

Сравнительное изучение поверхностных маркеров лимфоцитов у больных с различными формами атопии позволило выявить существенное нарастание изменений субпопуляционного состава лимфоцитов крови по мере усиления тяжести клинических проявлений заболевания. При этом у больных с латентной сенсibilизацией содержание общего числа В-лимфоцитов (CD20⁺) и их зрелых субпопуляций (CD72⁺, mIgM⁺, mIgG⁺) в крови не изменялось (см. табл. 2). Обращало на себя внимание высокое содержание в крови больных с латентной сенсibilизацией CD72⁺-лимфоцитов, превышающее содержание CD20⁺-лимфоцитов.

В литературе имеется информация, что одна из функций рецептора CD72 состоит в регуля-

ции дифференцировки зрелых В-лимфоцитов, особенно в предотвращении дифференцировки наивных В-клеток в плазматические клетки [13, 14]. Вероятно, именно этот механизм играет существенную роль в блокаде синтеза высоких концентраций IgE при латентной сенсibilизации.

У больных атопией с выраженными клиническими проявлениями выявлено также достоверное повышение содержания всех изученных популяций и субпопуляций В-лимфоцитов в крови. Кроме того, у этих больных отмечалось существенное повышение содержания в крови лимфоцитов, несущих маркеры ранней (CD25, CD71) и поздней (HLA-DR) активации (см. табл. 3).

Интересные результаты были получены при оценке содержания в периферической крови лимфоцитов, несущих маркеры CD95 и CD30. Известно, что экспрессия рецептора CD95 отражает способность клеток к вхождению в апоптоз. Экспрессия маркера CD30 может играть двоякую роль. С одной стороны, взаимодействие CD30 с лигандом вызывает индукцию апоптоза, однако с другой стороны, высокая экспрессия CD30 на поверхности лимфоцита сопровождается значительным поступлением растворимой формы CD30 в плазму крови, блокадой лиганда и торможением апоптоза [15]. В литературе имеются данные о том, что у больных АБА регистрируется значительное повышение содержания sCD30 в сыворотке крови [16].

У больных латентной сенсibilизацией и поллинозом содержание CD95⁺-лимфоцитов в крови повышалось, в то же время у больных АБА и atopическим дерматитом оно не изменялось. Напротив, содержание в крови CD30⁺-лимфоцитов у больных АБА и atopическим дерматитом увеличивалось, а у больных поллинозом – не отличалось от контроля. Аналогичные изменения содержания CD30⁺-лимфоцитов в крови представлены и в литературе [17–19]. Существенное увеличение числа лимфоцитов с фенотипом CD4⁺CD30⁺, продуцирующих IL-4 при стимуляции *in vitro*, было обнаружено при обследовании больных бронхиальной астмой [12]. У больных atopическим дерматитом выявлено, что количество CD30⁺-лимфоцитов возрастает пропорционально тяжести заболевания [20]. Полученные результаты позволяют утверждать, что для тяжелых atopических заболеваний характерно сочетание дефицита CD95⁺-лимфоцитов с высоким содержанием CD30⁺-клеток в крови.

Таким образом, у больных с выраженными клиническими проявлениями атопии (АБА и atopический дерматит) отмечаются признаки угне-

тения апоптоза лимфоцитов, что, по-видимому, играет ведущую роль в поддержании длительной активации иммунной системы и многолетней сенсибилизации, связанной с гиперпродукцией IgE.

Результаты представленных исследований убедительно свидетельствуют, что atopические заболевания различаются не только клиническими проявлениями, но и механизмами нарушений функций иммунной системы. Полученные результаты позволяют объяснить такой хорошо известный факт, как предотвращение перехода поллиноза в бронхиальную астму после проведенной аллерген-специфической иммунотерапии. В то же время субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови у больных АБА и atopическим дерматитом является сходным.

Величина экспрессии CD95 на лимфоцитах отражает их готовность к вступлению в апоптоз – включение процесса программируемой клеточной гибели по Fas-зависимому механизму. Тяжелые проявления atopии сопровождаются ослаблением экспрессии рецептора Fas-опосредованного апоптоза – CD95-антигена, индуцирующего гибель клеток путем его связывания с Fas-лигандом.

Нарушение индукции апоптоза у больных с тяжелыми atopическими заболеваниями возможно связано с действием медиаторов острой фазы воспаления и является одним из механизмов развития функционального дисбаланса иммунорегуляции при atopии. В основе выявленных изменений лежит нарушение соотношения циклических нуклеотидов цАМФ/цГМФ в лимфоцитах (двукратное снижение концентрации цГМФ на фоне нарастания концентрации цАМФ). Эти изменения, в свою очередь, приводят к подавлению экспрессии CD95 и индукции апоптоза, что сопровождается преобладанием процессов пролиферации над гибелью клеток, нарушением функционального баланса Т-хелперов 1 и 2 типов с преобладанием Th2-зависимых иммунных реакций, накоплением клонов В-лимфоцитов и усиленным синтезом IgE.

Таким образом, развитие atopии, по итогам наших исследований – это проявление некомпенсированной В-клеточной активации, индуцированной, по-видимому, минорной субпопуляцией НКТ-клеток. Их переход из слизистых оболочек в кровь поддерживает активацию лимфоцитов, а присутствие аллергена вызывает избыточную генерацию радикалов кислорода, тканевое повреждение, изменение состава мембранных липидов и нарушение активационного апоптоза лимфоцитов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Atopические заболевания различаются не только клиническими проявлениями, но и механизмами нарушений функций иммунной системы. У больных с исследованными формами atopии выявляется повышение содержания в периферической крови лимфоцитов, экспрессирующих маркеры CD72, CD23, CD25, CD71, CD54. Развитие поллиноза, atopической бронхиальной астмы и atopического дерматита сопровождается дополнительным повышением содержания в периферической крови лимфоцитов, экспрессирующих маркеры CD38, CD56, mIgM, mIgG, HLA-DR. У больных с латентной сенсибилизацией отмечается высокое содержание в крови лимфоцитов, экспрессирующих CD95-рецептор запуска Fas-индуцированного апоптоза и дефицит клеток, экспрессирующих его лиганд – CD178. У больных с atopической бронхиальной астмой и atopическим дерматитом содержание в крови CD95⁺-лимфоцитов, наоборот, снижено, а CD178⁺-лимфоцитов – повышено, что отражает нарушение Fas-зависимого апоптоза при тяжелых atopических заболеваниях.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследование одобрено комитетом по этике РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Nagafuku M., Okuyama K., Onimaru Y., Suzuki A., Odagiri Y., Yamashita T., Iwasaki K., Fujiwara M., Takayanagi M., Ohno I., Inokuchi J. CD4 and CD8 T cells require different membrane gangliosides for activation. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2012. 109; 6: 336–342.
2. Albacker L.A., Chaudhary V., Chang Y.J., Kim H.Y., Chuang Y.T., Pichavant M., DeKruyff R.H., Savage P.B., Umetsu D.T. Invariant natural killer T cells recognize a fungal glycosphingolipid that can induce airway hyperactivity // *Nat. Med.* 2013; 19 (10): 1297–1304.
3. Inokuchi J., Nagafuku M., Ohno I., Suzuki A. Distinct selectivity of gangliosides required for CD4⁺ T- and CD8⁺ T-cell activation // *Biochim. Biophys. Acta*. 2015; 1851 (1): 98–106.

4. Порядин Г.В., Оршанко А.М., Салмаси Ж.М., Казимирский А.Н., Латышева Т.В. Активационные процессы в лимфоцитах пациентов с латентной сенсibilизацией // *Патофизиология и экспериментальная терапия*. 2009; 1: 3–25.
- Poryadin G.V., Orshanko A.M., Salmasi J.M., Kazimirskiy A.N., Latysheva T.V. Aktivatsionnyye protsessy v limfotsitakh patsiyentov s latentnoy sensibilizatsiyey [Activation processes in lymphocytes of patients with latent sensitization] // *Patofiziologiya i eksperimentalnaya terapiya – Patophysiology and Experimental Therapy*. 2009; 1: 3–25 (in Russian).
5. Poryadin G.V., Sharpan Yu.V., Orshanko A.M., Salmasi J.M., Kazimirskiy A.N., Latysheva T.V. Features of the immune status in patients with latent sensitization // *Russian Journal of Immunology*. 2009; 3 (2): 177–183.
6. Порядин Г.В., Салмаси Ж.М., Казимирский А.Н. Способ оценки эффективности лечения бронхиальной астмы. Патент на изобретение № 2389023, 2010: 6.
- Poryadin G.V., Salmasi J.M., Kazimirskiy A.N. Sposob ocenki effektivnosti lecheniya bronkhialnoy astmy [A method of evaluating the effectiveness of treatment of bronchial asthma]. Patent № 2389023, 2010: 6 (in Russian).
7. Wei H., Zhang J., Xiao W., Feng J., Sun R., Tian Z. Involvement of human natural killer cells in asthma pathogenesis: natural killer 2 cells in type 2 cytokine predominance // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005. 115 (4): 841–847.
8. Poryadin G.V., Zhuravleva N.E., Salmasi J.M., Kazimirskiy A.N., Semenova L.Yu., Polner S.A., Chervinskaya T.A. Immunological Mechanisms of Recovery from an Acute Stage in Patients with Atopic Bronchial Asthma // *Russian Journal of Immunology*. 2002; 7 (3): 259–264.
9. Салмаси Ж.М., Порядин Г.В., Алиева З.О., Казимирский А.Н. Характеристика поверхностных рецепторов лимфоцитов крови больных atopическим дерматитом // *Аллергология и иммунология*. 2004; 5 (1): 54–70.
- Salmasi J.M., Poryadin G.V., Alieva Z.O., Kazimirskiy A.N. Kharakteristika poverkhnostnykh receptorov limfocitov krovi bolnykh atopicheskim dermatitom [Characteristics of surface receptors of blood lymphocytes in patients with atopic dermatitis] // *Allergologiya i immunologiya – Allergology and Immunology*. 2004; 5 (1): 54–70 (in Russian).
10. Fabian E., Pölöskey P., Kósa L., Elmadfa I., Réthy L.A. Activities of antioxidant enzymes in relation to oxidative and nitrosative challenges in childhood asthma // *J. Asthma*. 2011; 48 (4): 351–357.
11. Ahmad A., Shameem M., Husain Q. Relation of oxidant-antioxidant imbalance with disease progression in patients with asthma // *Ann. Thorac. Med.* 2012; 7 (4): 226–232.
12. Fatani S.H. Biomarkers of oxidative stress in acute and chronic bronchial asthma // *J. Asthma*. 2014; 51 (6): 578–584.
13. Kazimirskiy A.N., Salmasi J.M., Makarov T.V., Poryadin G.V., Terentev A.A. Immune depression effect of oligopeptides from pregnancy specific globulin and carcinoembryonic antigen J. Intern. Society for Oncology and Biomarkers // *Tumor Biology*. 2010; 44: 31, OP-12.
14. Poryadin G.V., Salmasi J.M., Semenova L.Yu. Anti-inflammatory effect of plant composition of Tibetan medicine in vitro on early rheumatoid arthritis // *Health*. 2011; 3 (9): 560–565.
15. Oflazoglu E., Grewal I.S., Gerber H. Targeting CD30/CD30L in oncology and autoimmune and inflammatory diseases // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2009; 647: 174–185.
16. Rojas-Ramos E., Garfias Y., Jiménez-Martínez Mdel., Martínez-Jiménez N., Zenteno E., Gorocica P., Lascurain R. Increased expression of CD30 and CD57 molecules on CD4(+) T cells from children with atopic asthma: a preliminary report // *Allergy Asthma Proc.* 2007; 28 (6): 659–666.
17. Беловешкин А.Г. Роль телец Гассалья тимуса человека в позитивной и негативной селекции тимоцитов // *Молодой ученый*. 2012; 7: 334–338.
- Beloveshkin A.G. Rol telecz Gassalya timusa cheloveka v pozitivnoy i negativnoy selekcii timocitov [The role of Kassala Taurus thymus of a person in positive and negative selection of thymocytes] // *Molodoy uchenyy – Young Scientist*. 2012; 7: 334–338 (in Russian).
18. Ярилин А.А., Балабанова Р.М., Латышева Т.В., Никонова М.Ф., Варфоломеева М.И., Григорьева Т.Ю., Станислав М.А. Неравномерное вовлечение в активационный апоптоз Т-лимфоцитов субклассов CD4+ и CD8+ и высокая чувствительность к нему CD30+ клеток крови здоровых лиц и больных с иммунопатологией // *Иммунология*. 2002; 5: 262–267.
- Yarilin A.A., Balabanova R.M., Latysheva T.V., Nikonova M.F., Varfolomeeva M.I., Grigoreva T.Yu., Stanislav M.L. Neravnomernoe вовлечение v aktivacionnyy apoptoz T-limfocitov subklassov CD4+ i CD8+ i vysokaya chuvstvitelnost k nemu CD30+ kletok krovi zdorovykh lic i bolnykh s immunopatologiyey [Uneven involvement in the activation of apoptosis of T-lymphocytes subclasses of CD4+ and CD8+ and high sensitivity to CD30+ cells in the blood of healthy individuals and patients with immunopathologies] // *Immunologiya – Immunology*. 2002; 5: 262–267 (in Russian).
19. Romagnani P., Annunziato F., Manetti R., Mavilia C., Lasagni L., Manuelli C., Vannelli G.B., Vanini V., Maggi E., Pupilli C., Romagnani S. High CD30 ligand expression by epithelial cells and Hassall's corpuscles in the medulla of human thymus. // *Blood*. 1998; 91 (9): 3323–3332.
20. Oflazoglu E., Simpson E.L., Takiguchi R., Grewal I.S., Hanifin J.M., Gerber H.P. CD30 expression on CD1a+ and CD8+ cells in atopic dermatitis and correlation with disease severity. // *Eur. J. Dermatol.* 2008; 18 (1): 41–49.

Поступила в редакцию 30.06.2017

Утверждена к печати 08.11.2017

Порядин Геннадий Васильевич, д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, зав. кафедрой патофизиологии и клинической патофизиологии, РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва.

Салмаси Жан Мустафаевич, д-р мед. наук, профессор, кафедра патофизиологии и клинической патофизиологии, РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва.

Казимирский Александр Николаевич, д-р биол. наук, доцент, вед. инженер отдела токсикологии, РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва.

Семенова Людмила Юрьевна, д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры патофизиологии и клинической патофизиологии, РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва.

(✉) Казимирский Александр Николаевич, e-mail: alnica10@mail.ru.

УДК 616-056.43-097

DOI: 10.20538/1682-0363-2017-4-233-241

For citation: Poryadin G.V., Salmasi J.M., Kazimirsky A.N., Semenova L.Yu. Immunopathogenesis of atopic diseases formation. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2017; 16 (4): 233–241.

Immunopathogenesis of atopic diseases formation

Poryadin G.V., Salmasi J.M., Kazimirsky A.N., Semenova L.Yu.

*Pirogov Russian National Research Medical University (PRNRMU)
1, Ostrovitianov Str., Moscow, 117997, Russian Federation*

ABSTRACT

The aim of this investigation is the comparative study of changes in the surface phenotype of lymphocyte in patients with different forms of atopic diseases and latent sensitization.

Materials and methods. The study was conducted on peripheral blood lymphocytes from 22 latent sensitization patients, 30 pollinosis patients, 44 atopic bronchial asthma patients and 36 atopic dermatitis patients. The control group consisted of 26 healthy people.

The results of our studies demonstrate that atopic diseases are different not only in clinical manifestations, but also in mechanisms of disturbances in the functions of the immune system. Comparative study of surface markers of lymphocytes in patients with different forms of atopic diseases revealed a significant increase of surface changes of lymphocyte phenotype according to the severity of the clinical manifestations of the disease. All patients with studied forms of atopy had an increase in content of B-lymphocytes expressing CD72 marker in the peripheral blood and of lymphocytes expressing early activation antigens CD23, CD25, CD71 and adhesion receptor CD54. The developments of pollinosis, atopic bronchial asthma and atopic dermatitis are accompanied by an additional increase levels of lymphocytes expressing the late activation marker HLA-DR, the CD38⁺ precursors of plasma cells, and of lymphocytes carrying surface immunoglobulins in peripheral blood. In the blood of patients with atopic disease during exacerbation with evident clinical symptoms revealed a significant increase in all the studied populations and subpopulations of B-lymphocytes. Patients with latent sensitization had increasing blood lymphocytes expressing the CD95 receptor of Fas inducing apoptosis and low content of cells expressing its ligand CD178. Content of CD95⁺ lymphocytes in peripheral blood at atopic bronchial asthma and atopic dermatitis patients is reduced, and CD178⁺ lymphocytes increased, reflecting infringement of Fas-dependent apoptosis in severe atopic diseases.

Key words: atopic bronchial asthma, atopic dermatitis, pollinosis, latent sensitization, CD antigens.

Received June 30.2017
Accepted November 08.2017

Poryadin Gennady V., DM, Professor, Corresponding Member of RAS, Head of the Department of Pathophysiology and Clinical Pathophysiology, PRNRMU, Moscow, Russian Federation.

Salmasi Jean M., DM, Professor, Pathophysiology and Clinical Pathophysiology Department, PRNRMU, Moscow, Russian Federation.

Kazimirsky Alexander N., DBSc, Associate Professor, Leading Engineer of the Toxicology Department, Moscow, Russian Federation.

Semenova Lyudmila Yu., DM, Associate Professor, Department of Pathophysiology and Clinical Pathophysiology, Moscow, Russian Federation.

(✉) **Kazimirsky Alexander N.**, e-mail: alnica10@mail.ru.