

Бронхиальная астма и гельминтные инвазии: особенности клеточного иммунного ответа

Елисеева О.В.

Bronchial asthma and helminth invasion: particularity of the cellular immunity

Eliseyeva O.V.

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

© Елисеева О.В.

Обсуждаются механизмы участия гельминтов в регуляции иммунного ответа при бронхиальной астме (БА). Гельминтная инвазия приводит к повышению уровня Т-регуляторных клеток (Т-reg) и подавлению аллергического воспаления при БА. Антигельминтная терапия приводит к снижению уровня Т-reg-клеток. Дефицит или дисфункция Т-reg могут быть причиной аллергических заболеваний.

Ключевые слова: инвазия *Opistorchis felineus*, бронхиальная астма, иммунный ответ, регуляторные Т-клетки.

In this review we discuss the mechanisms of human immune response modification by helminth in bronchial asthma. Helminth invasion causes increase of level to regulatory T-cells and to suppression of an allergic inflammation in bronchial asthma. Anti-helminth therapy leads to decrease of level Treg cells. Deficiency or dysfunction of Treg cells can be a cause of allergic diseases.

Key words: *Opistorchis felineus* invasion, bronchial asthma, immunity, regulatory T-cells.

УДК 616.248:616.995.1]-092.19-097:577.27

Бронхиальная астма (БА) является чрезвычайно распространенным заболеванием в мире, причиняющим значительный ущерб обществу, связанный не только с экономическими затратами на лечение, но также с потерей трудоспособности и ухудшением качества жизни больных [18]. В этой связи актуальны исследование фундаментальных механизмов развития болезни и разработка новых технологий профилактики и иммунокоррекции, отличающихся безопасностью и универсальностью.

Цель обзора — проанализировать результаты экспериментальных исследований, посвященных изучению функциональной активности регуляторных Т-клеток (Т-reg) в регуляции иммунного ответа при БА и гельминтозах.

Эпидемиологические исследования, проведенные в ряде стран, демонстрируют существенные различия в распространенности астмы в зависимости от климатических, культурных, экологических условий и социально-экономического развития исследуемого региона [25]. Результаты исследований подтверждают, что гель-

минтные инвазии влияют на распространенность, клиническое течение аллергических болезней и выраженность сенсибилизации к различным аллергенам [2, 7]. По всей видимости, подобное воздействие гельминтов на иммунную систему является филогенетически сформировавшимся сложным комплексом механизмов, обеспечивающих долговременное выживание паразита в организме хозяина [3, 27]. К числу таких механизмов можно отнести антигенную вариабельность экспонируемых паразитарных белков, эффект «сбрасывания» поверхностных белков, продукцию протеаз, способных нарушать функционирование различных компонентов иммунной системы человека [9]. Достаточно широко распространена «молекулярная мимикрия» — секреция паразитами или экспрессия на их поверхности белков, воспроизводящих структуру ряда иммунорегуляторных белков хозяина, что способствует возникновению иммунопатологических или аутоиммунных процессов [10]. Также паразиты могут нарушать функционирование иммунной системы человека, ис-

пользуя цитокины хозяина в качестве ростовых факторов [31].

Инфицирование гельминтами приводит к изменению уровня цитокинов Т-хелперов (Th) типа 1 или 2 в организме человека, немаловажную роль здесь играет вид гельминта, степень или фаза инвазии (острая или хроническая) [8]. Так, инфицирование нематодами приводит к увеличению цитокинов Th2-профиля, что ассоциировано с повышением уровня иммуноглобулина Е (IgE) и секреции слизи бокаловидными клетками, а также возрастанием неспецифической реактивности бронхов [50].

При астме инвазия трематодами, такими как *Schistosoma mansoni*, *japonicum*, *haematobium*, напротив, приводит к уменьшению воспалительной активности в дыхательных путях и увеличению количества эозинофилов и мононуклеаров [45, 49]. Обнаружено, что у больных БА, инвазированных *Schistosoma mansoni*, предрасположенность к атопии в несколько раз ниже, чем при изолированной астме. Кожная чувствительность к клещу домашней пыли также выше у больных БА, не инвазированных *Schistosoma mansoni* [63]. Вероятно, гельминты, воздействуя на дендритные клетки продуктами своей жизнедеятельности, обуславливают формирование особого пула регуляторных Т-клеток, которые угнетают активность Th2, что ассоциировано с уменьшением экспрессии интерлейкинов-4, -5, -13.

Механизм формирования аллергического воспаления при БА напрямую связан с дисбалансом и изменением функциональной активности Т- и В-лимфоцитов. Цитокины Th1-клеток являются мощным активатором фагоцитоза, а также индуцируют дифференцировку Th0 в направлении Th1 и ингибируют формирование Th2-клеток. В свою очередь, цитокины Th2-клеток направляют дифференцировку Th0 в сторону Th2, ингибируя образование Th1-лимфоцитов и некоторые функции макрофагов [52]. По данным некоторых авторов, Th0 секретируют IL-4, что приводит к спонтанной дифференцировке CD4⁺-лимфоцитов в Th2-клетки [54]. Регуляция пула Th1 и Th2, а также их функциональная активность осуществляется дендритными клетками и Т-регуляторами CD4⁺CD25⁺ [26].

В настоящее время описано несколько популяций регуляторных Т-лимфоцитов. Естественные регуляторные Т-клетки развиваются в тимусе в ходе реализации онтогенетической программы вне зависимости от внешних воздействий [56]. Индуцибельные Т-

клетки образуются в ходе иммунного ответа под влиянием антигенной стимуляции, их ингибирующее действие связано с продукцией иммуносупрессорных цитокинов. В зависимости от преобладающего типа продуцируемых цитокинов их обозначают как Th3-клетки, продуцирующие трансформирующий фактор роста β (transforming growth factor β — TGF-β) и Tr1-клетки — IL-10 [33].

Все регуляторные клетки экспрессируют на своей поверхности ко-рецептор CD4; среди поверхностных молекул, найденных на CD4⁺-регуляторных клетках, экспрессия CD25 (α-цепь рецептора IL-2) является наиболее постоянной [16]. Однако следует отметить, что функцию естественных Т-рег-клеток выполняют только лимфоциты с высоким уровнем экспрессии молекулы CD25 (CD4⁺CD25^{hi}-клетки), на их долю приходится 5—10% от общего числа CD4⁺-клеток [56].

Кроме того, естественные Т-рег характеризуются экспрессией таких поверхностных маркеров, как glucocorticoid-induced tumornecrosis factor receptor (GITR), OX40 (CD134), L-selectin, galectin-1, CD38, CD103, TNF-R2, CD5, CD62L и цитотоксический Т-лимфоцитассоциированный антиген 4 (CTLA-4 или CD152), CD45RO, lymphocyte activation gene *LAG3* [12]. Т-рег-клетки также несут на своей поверхности ряд Toll-like-рецепторов: TLR-4, -5, -7 и -8 экспрессируются только на Т-рег-клетках, а TLR-1, -2 и -6 определяются также на других разновидностях CD4⁺-Т-клеток [34]. Однако ни одна из названных молекул не может служить специфичным маркером этой функциональной субпопуляции Т-клеток. Однозначная связь с супрессорной активностью CD4⁺-Т-рег-клеток показана только для одной молекулы — транскрипционного фактора Foxp3, локализуемого внутриклеточно [6].

Foxp3 — это ген, кодирующий транскрипционный фактор, который обладает ДНК-связывающим доменом (fox head box — Fox). Мутации данного гена, локализованного на хромосоме X, приводят к развитию IPЕХ-синдрома (Immune dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-linked syndrome) [62]. Исследование связи *Foxp3* с развитием и функционированием Т-рег-клеток мышей позволило авторам прийти к выводу, что экспрессия *Foxp3* является основным маркером Т-рег-клеток, а его продукт отвечает за реализацию иммунорегулирующей функции Т-рег-клеток

[25]. В настоящее время установлен еще один интересный факт — на эффекторных клетках в большом количестве экспрессируется маркер CD127 (α -цепь гетеродимерного рецептора IL-7), однако его экспрессия на регуляторных Т-клетках снижена или отсутствует [32, 59].

В отличие от естественных действие индуцибельных Т-регуляторных клеток опосредуется секретлируемыми цитокинами [40]. При дистантном механизме цитокины, выделяемые Т-рег-клетками (TGF- β , IL-10), связываются со своими рецепторами на поверхности Т-эффекторных клеток и ингибируют их активацию, тем самым супрессируя иммунный ответ [21].

Индучибельные Т-рег могут дифференцироваться на периферии из общих с Т-эффекторными клетками предшественников при условии субоптимальной презентации антигена и недостаточной костимуляции. Для индуцибельных Т-клеток характерна экспрессия поверхностных молекул CD4, CD25, CTLA-4, GITR, CD28, для их развития нужны костимулирующие молекулы CD80/CD86, CD28 или CD40/CD40L. Недостаточная стимуляция Т-клеток в случае презентации антигена в отсутствие костимулирующих факторов ведет к индукции Т-рег-клеток [13].

Другой способ генерации индуцибельных Т-регуляторных клеток — презентация антигена незрелыми дендритными клетками. Зрелые наивные Т-клетки на периферии, получившие «неполную стимуляцию» от незрелых дендритных клеток, дифференцируются в Т-рег-клетки [46].

Круг заболеваний, при которых дефицит Т-рег-клеток или их повышенная активность играют важную роль, включает в себя аутоиммунные болезни, злокачественные опухоли, невынашивание беременности, сепсис, аллергическую патологию [4, 5, 11, 14, 15].

На экспериментальных моделях животных показано, что Т-рег-клетки могут подавлять Th2-ответ на аллергены, эозинофилию в дыхательных путях, гиперсекрецию слизи и бронхиальную гиперреактивность [39].

Тем не менее информация о состоянии Т-рег при аллергических заболеваниях достаточно противоречива. Установлено, что развитие аутоиммунных и аллергических заболеваний у человека ассоциировано со снижением количества и (или) функциональной активности Т-рег-клеток [43, 52]. Так, исследование,

выполненное в Норвегии, продемонстрировало, что у детей (21 человек, средний возраст 24 мес) с гиперчувствительностью к лактальбумину в раннем постнатальном периоде снижено содержание Т-рег, а утрата гиперчувствительности совпадает с нормализацией численности этих клеток [37]. В ряде исследований показано, что при обострении БА происходит снижение уровня CD4⁺CD25⁺-регуляторных клеток и IL-10 и повышение уровня TGF- β 1, что приводит к снижению иммуносупрессивного эффекта у данной группы больных [42]. При обострении астмы уровень CD4⁺CD25⁺ и Foxp3 значительно ниже, чем при ремиссии заболевания и в группе контроля [65]. У больных БА снижение уровня CD4⁺CD25⁺-Т-рег-клеток в периферической крови и бронхоальвеолярной жидкости сопровождается снижением или отсутствием способности подавлять пролиферацию и цитокиновую продукцию Th2-клеток легких.

Однако имеются противоположные данные о повышении численности Т-рег-клеток при аллергических заболеваниях, что, как правило, сочетается со снижением их функциональной (супрессорной) активности [58]. Повышение содержания CD4⁺CD25⁺-клеток наблюдается при атопическом дерматите, аллергическом рините, обострении атопической формы БА [20, 48, 58]. Многочисленные данные демонстрируют способность Т-рег-клеток подавлять активность как Th1-, так и Th2-клеток, однако их эффект наиболее сильно проявляется на тех субпопуляциях Т-хелперов, функция которых повышена [20]. Так, при БА преимущественно наблюдается подавляющее действие CD4⁺CD25⁺-клеток на Th2-ответ, вызванный аллергенами [51, 57].

На экспериментальных моделях БА получены данные о способности регуляторных Т-клеток подавлять аллергические процессы. Так, введение регуляторных CD4⁺-CD25⁺-Foxp3-клеток, индуцированных TGF- β , предотвращает развитие патологии у мышей, sensibilizированных клещевыми аллергенами [23]. Наоборот, уменьшение содержания CD4⁺CD25⁺-клеток вызывает накопление Th2-клеток, индуцирующих эозинофильное воспаление дыхательных путей [30].

Применение глюкокортикоидов при БА повышает экспрессию Foxp3, что рассматривается как один из механизмов их терапевтического действия. Так, в исследовании, проведенном отечественными учеными (обследован 121 человек в возрасте от 1 мес до 18 лет),

показано статистически значимое повышение экспрессии мРНК Foxp3 после применения ингаляционных глюкокортикоидов [1]. Подобные результаты получены в исследовании, проведенном в Швеции и Финляндии (50 человек, средний возраст 45 лет). Авторами показано значительное увеличение экспрессии Foxp3 при применении как системных, так и ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС). Экспрессия Foxp3 сильно коррелировала с экспрессией IL-10, однако не отражалась на уровне TGF- β_1 . Кроме того, глюкокортикоиды индуцировали экспрессию IL-10 и Foxp3 в краткосрочных и долгосрочных культурах *in vitro* [36]. Исследование, проведенное в Китае, демонстрирует, что у больных БА (122 человека) при применении ИГКС уровень T-reg и IL-10 в периферической крови повышается и становится сопоставим с группой контроля, однако TGF- β_1 остается на более низком уровне, при обострении астмы наблюдается обратная зависимость [41].

Противоречивые данные получены при изучении T-reg-клеток у больных с аллергопатологией в процессе специфической иммунотерапии. Часть исследователей указывают на отсутствие изменения числа и функциональной активности T-reg-клеток при иммунотерапии больных с сенсibilизацией к пыльце березы [22]. Однако противоположная информация получена в исследовании, проведенном J.N. Francis при иммунотерапии больных с сенсibilизацией к пыльце трав (33 человека, средний возраст 35 лет) наблюдается накопление CD4⁺CD25⁺-клеток, содержащих внутриклеточный IL-10, и выработка этого супрессорного цитокина возрастает более чем в 3 раза по сравнению с его уровнем у больных, не подвергшихся иммунотерапии [29]. Подобная тенденция продемонстрирована в исследовании, проведенном в Австралии, где оценивался уровень Treg-клеток, IL-10, IL-4 через 9 мес после терапии. При успешной иммунотерапии больных с аллергией к клещам *Dermatophagoides pteronyssinus* повышается содержание CD4⁺CD25⁺-клеток, продуцирующих IL-10, тогда как содержание CD4⁺-клеток — продуцентов IL-4 — снижается [35]. При сублингвальной иммунотерапии (СИТ) аллергеном клеща домашней пыли отмечается снижение уровня IL-5 максимально через 12 мес после СИТ и уровня IL-4 через 24 мес, одновременно происходит увеличение CD4⁺CD25⁺CD127^{low}/Foxp3⁺-регуляторных клеток [47].

Клинические и эпидемиологические исследования последних лет демонстрируют важную роль T-регуляторных клеток в патогенезе гельминтных инвазий [56].

Инфицирование мышей *Trichinella spiralis* позволило обнаружить интересный факт: Filariasis приводит к пролиферации и активации CD4⁺-Foxp3⁺-T-reg-клеток *in vivo* и повышению экспрессии молекул CTLA-4, Foxp3, GITR, и CD25 [60]. В другом исследовании установлено, что при инвазировании мышей *Trichinella spiralis*, CD4⁽⁺⁾CD25⁽⁻⁾-эффекторные клетки лучше, чем CD4⁽⁺⁾CD25⁽⁺⁾-регуляторные клетки, подавляют воспаление в мышцах через IL-10-опосредованный механизм. При отсутствии IL-10 контроль за выживание паразитов и локальное воспаление в инфицированных мышцах принимает на себя TGF- β [19].

Отмечается значительное увеличение естественных T-регуляторных клеток в печеночных гранулемах и лимфоидной ткани мышей, инфицированных *Schistosoma mansoni* [17].

Имеются данные, что у пациентов, инвазированных *Ascaris lumbricoides*, регистрируется более высокий уровень T-reg-клеток, сочетающийся с более низким уровнем IL-10, что, по всей видимости, способствует выживанию паразита в организме хозяина [44].

Инфицирование человека *Schistosoma mansoni* сопровождается повышением уровня CD3⁺CD4⁺CD25^{high}-T-reg-клеток, однако после эффективной терапии празиквантелом уровень данной популяции клеток значительно снижается [61].

Дефицит T-reg-клеток при паразитарных инвазиях приводит к активации Th2-ответа и увеличению частоты аллергических болезней [55]. В настоящее время изучение влияния T-reg-клеток на течение аллергии в основном проведено на экспериментальных моделях животных. Так, при инвазии мышей с моделью астмы *Shistosoma japonicum* CD4⁺CD25⁺Foxp3-клетки ингибируют Th2-ответ, препятствуя развитию БА [64]. Инвазия *Heligonomoides polygyrus* подавляет эозинофилию и бронхиальную гиперреактивность за счет выработки IL-10, а в грудных лимфатических узлах обнаруживается высокий уровень CD4⁺CD25⁺Foxp3-клеток. *In vitro* стимуляция клеток селезенки от инфицированных и аллергенсенсibilизированных мышей приводит к повышению уровня IL-10 и снижению секреции IL-5 [38].

В бронхоальвеолярной лаважной жидкости мышей, инвазированных *Schistosoma mansoni* и дополнительно сенсibilизированных овалбумином, отмечается снижение уровня IL-4, IL-5, IgE и увеличение уровня CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺-Т-клеток и IL-10, что, в свою очередь, приводит к подавлению аллергического воспаления в дыхательных путях [49].

В другом исследовании инвазия мышцей *Schistosoma japonicum* и сенсibilизация к овалбумину сопровождаются повышением активности CD4⁺CD25⁺-Т-клеток и увеличением уровня IL-10 (но не IL-4), недостаток CD25⁺-Т-клеток приводит к увеличению уровня IL-4 и IL-5; однако у сенсibilизированных мышцей без гельминтной инвазии отмечается увеличение уровня CD25⁺-Т-клеток, IL-4, IL-5 [64].

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о том, что гельминты вносят существенный вклад в модификацию иммунного ответа при бронхиальной астме и аллергии. Однако на настоящем этапе окончательно не установлено, каким образом эти патологические процессы связаны с защитными противопаразитарными иммунными реакциями. По всей видимости, гельминты, воздействуя на дендритные клетки продуктами своей жизнедеятельности, обуславливают формирование особого пула регуляторных Т-клеток, которые угнетают активность Th2, что, в свою очередь, приводит к подавлению аллергического воспаления. Однако, учитывая противоречивость имеющихся данных, необходимо проведение экспериментальных исследований по изучению функциональной активности Т-регуляторных клеток при разнополярных иммунологических состояниях с целью использования полученных данных при разработке иммунокорректирующих препаратов на основе клеточных технологий для лечения и профилактики аллергических болезней в эндемичных по гельминтным инвазиям регионах.

Литература

1. Донецкова А.Д., Шарова Н.И., Литвина М.М. и др. Регуляторные Т-клетки при аллергии у детей // Мед. иммунология. 2008. Т. 10, № 2—3. С. 159—166.
2. Евдокимова Т.А., Огородова Л.М. Влияние хронической описторхозной инвазии на клиническое течение и иммунный ответ при атопической бронхиальной астме у детей // Педиатрия. 2005. № 6. С. 12—14.
3. Запруднов А.М., Сельникова С.И., Мазанкова Л.Н. Гельминтозы у детей: практическое руководство для врачей. М: ГОЭТАР-МЕД. 2002. С. 128.
4. Кадагидзе З.Г., Славина Е.Г., Черткова А.И. Регуляторные Т-клетки и опухолевый иммунитет // Мед. иммунология. 2005. Т. 7, № 2—3. С. 198—199.
5. Крошклина Н.В., Сотникова Н.Ю., Чухина С.И., Бойко Е.Л. Влияние ИЦГ на содержание регуляторных Т-лимфоцитов у женщин с угрозой невынашивания // Мед. иммунология. 2009. Дни иммунологии. СПб., 2009. С. 410.
6. Курганова Е.В., Шевела Е.Я., Тихонова М.А. и др. Генерация в культуре *in vitro* и характеристика регуляторных Т-клеток человека // Мед. иммунология. 2008. Т. 10, № 2—3. С. 173—180.
7. Куропатенко Н.В., Желенина Л.А. Бронхиальная астма и паразитозы у детей // Аллергология. 2005. № 2. С. 28—34.
8. Огородова Л.М., Фрейдлин М.Б., Сазонов А.Э. и др. Влияние инвазии *Opistorchis felineus* на иммунный ответ при бронхиальной астме // Бюл. сиб. медицины. 2010. Т. 9, № 3. С. 85—90.
9. Озерецковская Н.Н. Органная патология в острой стадии тканевых гельминтозов: роль эозинофилии крови и тканей, иммуноглобулинемии Е, G4 и факторов, индуцирующих иммунный ответ // Мед. паразитология и паразитарные болезни. 2000. № 3. С. 3—8.
10. Озерецковская Н.Н. Органная патология в хронической стадии тканевых гельминтозов: роль эозинофилии крови и тканей, иммуноглобулинемии Е, G4 и факторов, индуцирующих иммунный ответ // Мед. паразитология и паразитарные болезни. 2000. № 4. С. 9—14.
11. Олейник Е.К., Олейник В.М., Чуров А.В. Экспрессия молекулярных маркеров иммунной супрессии FOXP3, TGFβ и TGFβ-RII в лимфоцитах периферической крови у больных с различными иммунными патологиями // Мед. иммунология. 2009. Т. 11, № 4—5. С. 430—431.
12. Свиридова В.С., Кологривова Е.Н., Пронина Н.А. и др. Т-лимфоциты — ключевые иммунорегуляторные клетки // Бюл. сиб. медицины, 2007. № 1. С. 83—87.
13. Фрейдлин И.Г. Регуляторные Т-клетки: происхождение и функция // Медицинская иммунология. 2005. Т. 7, № 4. С. 347—354.
14. Черных Е.Р., Курганова Е.В., Сеников В.В. и др. Цитокинзависимые механизмы Т-клеточной дисфункции при хирургическом сепсисе // Цитокины и воспаление. 2005. Т. 4, № 2. С. 45—53.
15. Ярилин А.А. Регуляторные FOXP3 Т-клетки и их роль при аллергии // Рос. аллерголог. журн. 2005. № 2. С. 22—26.
16. Athanassakis I., Vassiliadis S. T-regulatory cells: are we re-discovering T suppressor? // Lettes. 2002. V. 84. P. 179—183.
17. Baumgart M., Tompkins F., Leng J., Hesse M. Naturally occurring CD4⁺Foxp3⁺ regulatory T cells are an essential, IL-10-independent part of the immunoregulatory network in *Schistosoma mansoni* egg-induced inflammation // J. Immunol. 2006. № 176 (9). P. 5374—5387.
18. Beasley R. The Global Burden of Asthma Report, Global Initiative for Asthma (GINA). 2004. Электрон. дан. Режим доступа: <http://www.ginasthma.org>.
19. Beiting D.P., Gagliardo L.F., Hesse M. et al. Coordinated control of immunity to muscle stage *Trichinella spiralis* by IL-10, regulatory T cells, and TGF-beta // J. Immunol. 2007. № 178 (2). P. 1039—1047.

20. Bellinghausen I., Klosterman B., Knop J., Saloga J. 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. V. 111. P. 862—868.
21. Bertelot J.M., Maugars Y. Role for suppressor T cells in the pathogenesis of autoimmune diseases (including rheumatoid arthritis). Rat and hypotheses // *Joint Bone Spine.* 2004. V. 71, № 5. P. 374—380.
22. Bolhaar S.T., Tiemessen M.M., Zuidmeer L. et al. Efficacy of birch-pollen immunotherapy on cross-reactive food allergy confirmed by skin tests and double-blind food challenge // *Clin. Exp. Allergy.* 2004. V. 34. P. 761—769.
23. Chen W., Jin W., Hardegen N. et al. Conversion of peripheral CD4⁺ CD25- naïve T cells to CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells by TGFβ induction of transcription factor Foxp3 // *J. Exp. Med.* 2003. V. 198. P. 1875—1886.
24. Coffey P., Burgering M. Forkhead-box transcription factors and their role in the immune system // *Nat. Rev. Immunol.* 2004. V. 4. P. 889—899.
25. Cooper P.J. et al. Intestinal worms and human allergy // *Parasite Immunol.* 2004. № 26 (11—12). P. 455—467.
26. Dewson G. Interleukin-5 inhibits translocation of BAX to the mitochondria, cytochrome release, and activation of caspases in human eosinophils // *Blood.* 2001. V. 98, № 7. P. 2239—2247.
27. Figueiredo S.D., Taddei J.A., Menezes J.J. et al. Clinical epidemiological study of toxocarasis in a pediatric population // *Pediatr. (Rio J).* 2005. № 81 (2). P. 126—132.
28. Flohr C., Quinnell R.J., Britton J. Do helminth parasites protect against atopy and allergic disease? // *Clin. Exp. Allergy.* 2009. № 39 (1). P. 20—32.
29. Francis J.N., Till S.J., Durham S.R. Induction of IL-10⁺CD4⁺CD25⁺ T cells by grass pollen immunotherapy // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003. V. 111. P. 1255—1261.
30. Jaffar Z., Sivakuru T., Roberts K. CD4⁺CD25⁺ T cells regulate airway eosinophilic inflammation by modulating the TH2 cell phenotype // *J. Immunol.* 2004. V. 172. P. 3842—3849.
31. Hall I.P. Genetics and pulmonary medicine: asthma // *Thorax.* 1999. V. 54. P. 65—69.
32. Hartigan-O'Connor D.J., Poon C., Sinclair E., McCune J.M. Human CD4⁺ regulatory T cells express lower levels of the IL-7 receptor alpha chain (CD127), allowing consistent identification and sorting of live cells // *J. Immunol.* 2007. P. 41—52.
33. Hawrylowicz C.M., O'Garra A. Potential role of interleukin-10-secreting regulatory T cells in allergy and asthma // *Nat. Rev. Immunol.* 2005. V. 5. P. 271—283.
34. Gambineri E., Torgerson R.T., Ochs H.D. Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked inheritance (IPEX), a syndrome of systemic autoimmunity caused by mutations of Foxp3, a critical regulator of T-cell homeostasis // *Curr. Opin. Rheumatol.* 2003. Vol. 15. P. 430—435.
35. Gardner L.M., Thien F.C., Douglass J.A. et al. Induction of T "regulatory" cells by standardized house dust immunotherapy: an increase in CD4⁺CD25⁺IL10⁺ cells expressing peripheral tissue trafficking markers // *Clin. Exp. Allergy.* 2004. V. 34. P. 1209—1219.
36. Karagiannidis C., Akdis M., Holopainen P. et al. Glucocorticoids upregulate FOXP3 expression and regulatory T cells in asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004. V. 114. P. 1425—1433.
37. Karisson M.R., Rugtveit J., Brandtzaeg P. Allergen-responsive CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells in children which have outgrown cow's milk allergy // *J. Exp. Med.* 2004. V. 199. P. 1679—1688.
38. Kitagaki K., Businga T.R., Racila D. et al. Intestinal helminths protect in a murine model of asthma // *J. Immunol.* 2006. № 177. P. 1628—1635.
39. Larché M. Regulatory T cells in allergy and asthma // *Chest.* 2007. № 132 (3). P. 1007—1014.
40. Levings M.K., Roncarolo M.G. Phenotypic and functional differences between human CD4⁺CD25⁺ and type 1 regulatory T cells // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2005. V. 293. P. 303—326.
41. Li M., Song L., Zhang J.B. et al. Effect of glucocorticoid on CD4⁺CD25⁺ T regulatory cells in asthmatic mice // *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2008. V. 10, № 4. P. 527—530.
42. Li M., Song L., Zhang J.B. et al. Changes of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells, IL-10 and TGF-beta1 levels in peripheral blood in children with asthma // *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2009. V. 10. P. 829—832.
43. Mamessier E., Botturi K., Vervloet D., Magnan A. T regulatory lymphocytes, atopy and asthma: a new concept in three dimensions // *Rev. Mal. Respir.* 2005. V. 22. P. 305—311.
44. Matera G., Giancotti A., Scalise S. et al. Ascaris lumbricoides-induced suppression of total and specific IgE responses in atopic subjects is interleukin 10-independent and associated with an increase of CD25(+) cells // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2008. № 62 (3). P. 280—286.
45. Maria Ilma AraújoII; Bradford S HoppelIII; Manoel Medeiros JrI; Edgar M Carvalhof Schistosoma mansonii infection modulates the immune response against allergic and auto-immune diseases // *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* 2004. V. 99, suppl. 1.
46. Morel P., Feili-Hariri M., Coates P., Thomson A. Dendritic cells, T cell tolerance and therapy of adverse immune reaction // *Clin. Exp. Immunol.* 2003. V. 133. P. 1—10.
47. O'Hehir R.E., Gardner L.M., de Leon M.P. et al. House dust mite sublingual immunotherapy — the role for TGF-beta and functional regulatory T cells // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009.
48. Ou L.S., Goleva E., Hall C. et al. T regulatory cells in atopic dermatitis and subversion of their activity by superantigens // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004. V. 113. P. 756—763.
49. Pacifico L.G., Marinho F.A., Fonseca C.T. et al. Infect Immun. 2009. 77(1). P. 98—107.
50. Pesce J., Kaviratne M. et al. The IL-21 receptor augments Th2 effector function and alternative macrophage activation // *J. Clin. Invest.* 2006. 116 (7). P. 2044—2055.
51. Robinson D.A. Regulation: the art of control? Regulatory T cells and asthma and allergy // *Thorax.* 2004. V. 59. P. 640—643.
52. Robinson D.S. The Th1 and Th2 concept in atopic allergic disease // *Chem. Immunol.* 2000. V. 78. P. 50—61.
53. Robinson D.S. Regulatory T cells and asthma // *Clin. Exp. Allergy.* 2009. V. 39 (9). P. 1314—1323.

54. Romagnani S. The role of lymphocytes in allergic disease // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000. V. 105, № 3. P. 399—408.
55. Roumier T., Capron M., Dombrowicz D., Faveeuw C. Pathogen induced regulatory cell populations preventing allergy through the Th1/Th2 paradigm point of view // *Immunol. Res.* 2008. 40: P. 1—17.
56. Sakaguchi S. Naturally arising Foxp3-expressing CD25⁺CD4⁺ regulatory T cells in immunological tolerance to self and non-self // *Nature Immunology.* 2005. V. 6. P. 345—352.
57. Schmidt-Weber C.B., Blaser K. The role of the FOXP3 transcription factor in the immune regulation of allergic asthma // *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2005. V. 5. P. 356—361.
58. Shi H.Z., Li S., Xie Z.F., Qin X.J., Zhong X.N. Regulatory CD4⁺ CD25⁺ T lymphocytes in peripheral blood from patient with atopic asthma // *Clin. Immunol.* 2004. V. 113. P. 172—178.
59. Seddiki N., Santner-Nanan B., Martinson J. et al. Expression of interleukin (IL)-2 and IL-7 receptors discriminates between human regulatory and activated T cells // *J. Exp. Med.* 2006. P. 1693—1700.
60. Taylor M.D., van der Werf N., Harris A. et al. Early recruitment of natural CD4⁺ Foxp3⁺ Treg cells by infective larvae determines the outcome of filarial infection // *Eur. J. Immunol.* 2009. 39 (1). P. 192—206.
61. Watanabe K., Mwinzi P.N., Black C.L. et al. T regulatory cell levels decrease in people infected with *Schistosoma mansoni* on effective treatment // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2007. 77 (4). P. 676—682.
62. Wildin R.S., Smyk-Pearson S., Filipovich A.H. Clinical and molecular features of the immunodysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X linked (IPEX) syndrome // *J. Med. Genet.* 2002. V. 39. P. 537—545.
63. Van den Biggelaar A.H., van Ree R., Rodrigues L.C. et al. Decreased atopy in children infected with *Schistosoma haematobium*: a role for parasite-induced interleukin-10 // *Lancet.* 2000. 356 (9243). P. 1723—1727.
64. Yang J., Zhao J., Yang Y. et al. *Schistosoma japonicum* egg antigens stimulate CD4⁺ CD25⁺ T cells and modulate airway inflammation in a murine model of asthma // *Immunology.* 2006. 120. P. 8—18.
65. Xue K., Zhou Y., Xiong S. et al. Analysis of CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells and Foxp3 mRNA in the peripheral blood of patients with asthma // *J. Huazhong. Univ. Sci. Technol. Med. Sci.* 2007. 27 (1). P. 31—33.

Поступила в редакцию 27.01.2011 г.

Утверждена к печати 01.04.2011 г.

Сведения об авторах

О.В. Елисеева, кафедра факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета СибГМУ (г. Томск).

Для корреспонденции

Елисеева Ольга Владимировна, тел. 8-952-808-4898; e-mail: ovelis2010@yandex.ru