

Участие Т-регуляторных клеток в иммунном ответе при атопическом дерматите

Гонсорунова Д.С., Огородова Л.М., Фёдорова О.С., Камалтынова Е.М., Белоногова Е.Г., Кремер Е.Э.

T-regulatory cells in atopic dermatitis immune response

Gonsorunova D.S., Ogorodova L.M., Fyodorova O.S., Kamaltynova Ye.M., Belonogova Ye.G., Kremer Ye.E.

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

© Гонсорунова Д.С., Огородова Л.М., Фёдорова О.С. и др.

Атопический дерматит — хроническое заболевание, в основе которого лежат иммунологические нарушения, приводящие к повышенной продукции иммуноглобулина Е и изменению реактивности кожи. В настоящем обзоре представлен анализ результатов экспериментальных и клинических исследований, посвященных участию Т-регуляторных клеток в клеточном иммунном ответе при атопическом дерматите.

Ключевые слова: атопический дерматит, иммунный ответ, Т-регуляторные клетки, аллергическое воспаление.

Atopic dermatitis — is a chronic disease, with immune mechanisms leading to high level of immunoglobulin E and abnormal skin reactivity. The current review is presenting the experimental and clinical study results regarding to T-regulatory cells participation in atopic dermatitis immune response.

Key words: atopic dermatitis, immune response, T-regulatory cells, allergic inflammation.

УДК 616.5-002-056.43:577.27

Атопический дерматит (АД) — наиболее распространенное хроническое рецидивирующее заболевание кожи детского возраста со сложной многофакторной патогенетической основой [1, 2, 12]. Согласно современной концепции, формирование и реализация АД осуществляется посредством взаимодействия неиммунных (неспецифических) и иммунных (специфических) факторов при участии многих функциональных систем организма [1, 2, 5, 27]. Основными звеньями патогенеза считаются генетическая предрасположенность, нарушение целостности кожного покрова, расстройства нейровегетативной регуляции, нарушения обмена веществ, однако ключевая роль принадлежит иммунологическому воспалению с вовлечением в процесс различных иммунокомпетентных клеток и ряда биологически активных веществ [1, 2, 5, 12, 28, 32].

Как известно, иммунный ответ представляет собой комплекс эффекторных и супрессорных механизмов, направленных на сохранение постоянства внутренней среды. Дисбаланс в данной системе приводит к

различным иммунным нарушениям, в частности аутоиммунным и аллергическим болезням, таким как атопический дерматит [5, 27, 28]. Одним из важных компонентов супрессии считаются Т-регуляторные клетки (Т-reg), снижение количества и (или) функциональной активности которых ассоциировано с развитием аллергической патологии. Многочисленные клинические и экспериментальные исследования свидетельствуют о значимой роли разных компонентов клеточного и гуморального иммунитета, их взаимодействия и взаимного влияния, однако, несмотря на достигнутый прогресс в понимании механизмов иммунного ответа при атопическом дерматите, существуют открытые вопросы, касающиеся особенностей регуляции иммунного ответа, супрессорных механизмов аллергического воспаления, условий возникновения и развития иммунологических нарушений.

Цель настоящего обзора — представить современные данные об участии Т-reg в иммунном воспалении при АД.

Особенности иммунного ответа при АД

Функции кожи многочисленны и заключаются не только в поддержании гомеостаза, физического барьера организма, терморегуляции, в коже реализуются механизмы иммунного ответа как части системного иммунитета [3, 8, 28, 32, 48]. Прежде всего это обусловлено наличием иммунокомпетентных клеток в эпидермисе и дерме, способности их к презентации антигенов и активации иммунных механизмов с последующим разворачиванием каскада реакций воспаления, I и IV реакций гиперчувствительности [3, 8, 32]. Основным источником иммунокомпетентных клеток является так называемая кожно-ассоциированная лимфоидная ткань (skin-associated lymphoid tissue), в состав которой входят антигенпрезентирующие клетки Лангерганса, или дендритные клетки, популяция активированных Т-лимфоцитов, кератиноциты, региональные лимфатические узлы [5, 27].

Важным участником иммунного ответа являются дендритные клетки — ключевые антигенпрезентирующие клетки, инициирующие каскад иммунных реакций, обеспечивающих активацию внутриэпидермальных Т-лимфоцитов и лимфоцитов регионарных лимфатических узлов [15, 25, 33]. Описано несколько типов дендритных клеток, присутствующих в крови: дендритные клетки 1-го типа, экспрессирующие на своей поверхности CD11c, и плазмоцитоидные дендритные клетки с фенотипом CD4⁺CD37IL-3Ra⁺⁺⁺HLA-DR⁺ [43]. Плазмоцитоидные дендритные клетки активно участвуют в противовирусном иммунитете, продуцируя интерфероны (interferon — IFN) -α и -β, их повышение было зарегистрировано в специфических кожных инфильтратах при системной красной волчанке, тогда как при АД количество данных клеток было низким. Особое внимание уделяется воспалительным дендритным эпидермальным клеткам, присутствующим в больших количествах при АД, контактном дерматите и псориазе [52]. Данные клетки под действием медиаторов острой фазы привлекаются в эпидермис, вызывая инициацию хронической фазы АД, которая характеризуется гиперчувствительностью замедленного типа, поляризацией иммунного ответа по Th1-пути и повышенной продукцией интерферона-γ, интерлейкинов (interleukin — IL) -2, -12. Одновременно образующиеся при взаимо-

действии провоспалительных клеток цитокины IL-5, IL-6, IL-8 и некоторые хемокины усиливают миграцию эозинофилов и макрофагов в очаг воспаления [15, 25, 28, 33, 43].

Ключевым звеном в патогенезе АД является аллергическое воспаление, в основе которого лежит дисбаланс Th1/Th2-иммунного ответа, с вовлечением иммунокомпетентных клеток (кератиноцитов, эпидермальных дендритных клеток, лимфоцитов, тучных клеток, а также тканевых эозинофилов и макрофагов) [1, 2, 5, 27, 32, 35]. Следует отметить, что дифференцировка Th0-клеток зависит от типа антигена, цитокинового окружения, костимуляции, воздействия различных гуморальных компонентов. Так, формирование Th1 происходит в присутствии IL-12, синтезируемого макрофагами, дендритами и эозинофилами после контакта с антигеном. В результате дифференцировки Th1-лимфоциты синтезируют провоспалительные цитокины INF-γ, IL-2, фактор некроза опухолей (tumor necrosis factor — TNF), обладающие ингибирующим влиянием на Th2-ответ. Напротив, развитие Th2 ассоциировано с активацией базофилов и тучных клеток с последующей продукцией IL-4, IL-5, IL-13, активацией В-лимфоцитов, гиперсекрецией иммуноглобулина E (IgE) и формированием аллергического воспаления [12, 27, 35].

Для острой фазы АД характерно развитие Th2-иммунного ответа с высокой продукцией IL-4, IL-13 и снижением уровня синтеза IL-15, INF-γ. Эти иммунологические нарушения приводят к увеличению продукции IgE, который фиксируется при помощи Fc-фрагментов к специфическим высокоаффинным рецепторам на мембранах тучных клеток и базофилов [1, 5, 12]. Согласно последним данным, высокоаффинные рецепторы присутствуют на поверхности антигенпрезентирующих дендритных клеток кожи и являются строго специфичными при АД, так как отсутствуют в биоптатах кожи при другой аллергической патологии (бронхиальная астма, контактный дерматит) [15, 25, 35]. Клетки Лангерганса являются основными клетками, обеспечивающими IgE-опосредованное накопление аллергенов в коже, а также их презентацию Т-лимфоцитам. При повторном поступлении антиген распознается фиксированными на тучной клетке антителами, происходит активация тучной клетки с высвобождением медиаторов аллергического воспаления — гистамина, серотонина и кининов, которые обуслов-

ливают развитие ранней фазы аллергического ответа, проявляющейся у больных АД интенсивным зудом, гиперемией, высыпаниями на коже [2, 5, 48]. Под действием медиаторов острой фазы в эпидермис привлекаются дендритные эпителиальные клетки, инициирующие формирование хронической фазы АД, которая характеризуется гиперчувствительностью замедленного типа, смещением Th2 в сторону Th1 и повышенной продукцией INF- γ , IL-2, IL-12. Одновременно образующиеся при взаимодействии провоспалительных клеток цитокины IL-5, IL-6, IL-8 и некоторые хемокины усиливают миграцию эозинофилов и макрофагов в очаг воспаления, что определяет темпы хронизации аллергического воспаления кожи [1, 25, 28, 32].

Активное участие в развитии воспаления кожи принимают кератиноциты эпидермиса, при стимуляции которых цитокинами TNF- α и INF- γ повышается продукция эозинофильного хемокина RANTES [27]. Кератиноциты также являются источниками тимического стромального лимфопоэтина, активирующего дендритные клетки к праймированию наивных Т-лимфоцитов и продукции IL-4, IL-13, TNF- α . Механическое воздействие на кожу (расчесывание) усиливает повреждение кератиноцитов, тучных клеток и IgE-несущих макрофагов, вследствие чего происходит высвобождение IL-1, TNF- α , фактора активации тромбоцитов, лейкотриенов и других медиаторов, поддерживающих воспаление [28, 42, 48].

Т-регуляторные клетки: участие в иммунном ответе и основные популяции

Важными участниками клеточного иммунного ответа являются Т-рег, регулирующие функцию Т-хелперов и Т-цитотоксических клеток, обеспечивающих направленность Th1/Th2 типов иммунного ответа [10, 46, 49, 51]. Исследования последних лет позволили выделить субпопуляцию естественных Т-рег с фенотипом CD4⁺CD25⁺ (α -цепь рецептора IL-2) и индуцибельных IL-10-продуцирующих Т-рег. Большинство естественных Т-рег формируются в тимусе в процессе нормальной дифференцировки, конститутивно составляют от 5 до 10% периферических CD4⁺Т-клеток у здоровых людей и мышей. Супрессивный эффект CD4⁺ Т-рег осуществляется путем клеточного взаимодействия *in vitro*, причем *in vivo* в большей степени зарегистрировано супрессорное влияние путем продукции цитокинов IL-10 и TGF- β . Индуцибельные Т-

рег представлены активированными клетками периферической крови, также экспрессируют на своей поверхности рецепторы к α -цепи IL-2 (CD25⁺), обозначены как Tr1 и Tr2 (Th3), функционально ареактивны, индуцируются при контакте с антигеном на периферии и оказывают ингибирующее действие путем продукции иммуносупрессорных цитокинов IL-10 и TGF- β соответственно [6, 7, 10, 19, 21, 38, 49].

Согласно данным ряда исследований, естественные Т-рег экспрессируют на поверхности множество молекул, таких как CD5, CD4⁺CD25⁺, FOXP3⁺, CTLA-4, CD4⁺CD45RB^{low}, CD8⁺, CD45, CD45RA, CD45R0 и др. [9, 17, 34, 49]. Считается, что в субпопуляции естественных Т-рег супрессорную функцию выполняют клетки с высокой экспрессией CD25⁺ (CD4⁺CD25^{hi}-клетки), присутствующие в организме человека к моменту рождения и составляющие около 2—3% от всего количества CD4⁺-клеток [11, 37, 45]. Установлено, что развитие аутоиммунной патологии у экспериментальных мышей коррелирует с отсутствием данной субпопуляции клеток, причем специфическая стимуляция цитокинами IL-2 и IL-15 приводит к активации CD4⁺CD25^{hi} и, следовательно, реализации супрессорного эффекта на Т-эффекторные клетки и выздоровления от аутоиммунного заболевания [37, 41].

В других работах большее значение придается ингибитору костимуляции — цитотоксическому (CTLA-4 Т-лимфоцитассоциированному антигену-4), GITR, CD69, CD44, CD127, однако экспрессия данных рецепторов рассматривается в качестве маркеров поздней стадии дифференцировки и активации [19, 31, 51]. В настоящее время наиболее специфичным маркером Т-рег признан FOXP3 — транскрипционный фактор, регулирующий транскрипцию генов, ответственных за дифференцировку Т-клеток и экспрессию цитокинов и других факторов, участвующих в супрессии иммунного ответа. Методом проточной цитофлуориметрии установлено, что FOXP3 составляет 5—10% от всех CD4⁺Т-клеток периферической крови человека. FOXP3 является наиболее специфичным маркером Т-рег, так как у человека экспрессируется почти на всех CD4⁺CD25^{hi}, но не выявляется на других Т-лимфоцитах, В-лимфоцитах, натуральных киллерах. Субпопуляция CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ активно участвует в регуляции иммунного ответа. Доказано, что у FOXP3-нокаут-мышей наблюдается избыточная лимфоидная пролиферация и развитие аутоиммунных заболеваний, а

также зарегистрирована корреляция супрессорной активности с высоким уровнем экспрессии FOXP3

Участие Т-регуляторных клеток при аллергическом воспалении кожи

Известно, что основной функцией Т-рег является поддержание аутоотолерантности и предотвращение аутоиммунных заболеваний [19]. Так, в экспериментальных исследованиях показано, что удаление CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺-клеток приводит к экспансии Т-эффекторных клеток с последующим развитием аутоиммунных расстройств [36]. Доказано, что мутация гена *FOXP3*⁺ у человека ассоциирована с исчезновением фенотипа CD4⁺CD25⁺ и супрессорной активности. Это приводит к формированию тяжелого иммунодефицита, так называемого IPEX-синдрома (X — ассоциированная иммунная дисрегуляция, полиэндокринопатия, энтеропатия), при котором развивается энтеропатия, тиреоидит, экзема, лимфопролиферативный синдром, гемолитическая анемия, тромбоцитопения, тяжелые инфекции [16, 38, 50]. Способность Т-рег подавлять аллергические реакции подтверждается в исследованиях как на экспериментальных моделях, так и *in vivo*.

Т-рег регулируют баланс Th1/Th2 путем смещения иммунного ответа по Th1-пути, предотвращая развитие аллергической патологии. Следует отметить, что большее число Т-рег клеток человека и мышей экспрессирует E- и P-селектин лиганд. CD4⁺FOXP3⁺-Т-клетки составляют большую часть CD4⁺ в нормальной коже. В исследовании было показано, что конститутивная циркуляция Т-рег через кожу значительно уменьшается в отсутствие α-1,3-фукозилтрансферазы-7, отвечающей за связывание E и P-селектин лигандов, и блокирование миграции Т-рег в кожу способствует развитию тканеспецифических тяжелых заболеваний [22]. Уровень Т-рег повышается при аллергических заболеваниях. Так, у детей с бронхиальной астмой, аллергическим ринитом, атопическим дерматитом повышен уровень CD4⁺CD25⁺-Т-клеток независимо от нозологии заболевания, его тяжести, сенсibilизации [4].

Исследование Т-рег в различных нелимфоидных тканях у мышей выявило, что уровень Т-рег преобладает в коже, причем зарегистрирован фенотип CD103^{hi}CCR4⁺. Было показано, что активация Т-рег, экспрессирующих CD103^{hi}CCR4⁺, стимулированных антигеном в подкожных лимфатических узлах, акку-

[18, 22, 39, 46].

муляция их в коже уменьшаются в отсутствие экспрессии CCR4⁺. У мышей с полным отсутствием хемокинового рецептора CCR4⁺ на Т-рег развивалась лимфоидная инфильтрация и тяжелые воспалительные заболевания в коже и легких, сопровождающиеся периферической лимфаденопатией и усилением дифференцировки CD4⁺FOXP3⁺-Т-клеток [39].

Супрессорные цитокины IL-10, TGF-β, выделяемые Т-рег, могут снижать продукцию IgE, параллельно повышая синтез невоспалительных IgG4 и IgA соответственно на экспериментальных моделях аллергических заболеваний, контактным путем или опосредованно подавлять эффекторные клетки аллергического воспаления, например, тучные клетки, базофилы, эозинофилы, тем самым способствуя ремоделированию таких заболеваний, как бронхиальная астма и атопический дерматит [10].

Ингибирующее влияние осуществляется как естественными Т-рег, так и антигенстимулированными Т-рег, продуцирующими супрессорные цитокины IL-10, TGF-β. Показано, что дефицит CD4⁺CD25⁺-клеток приводит к достоверному повышению гиперреактивности дыхательных путей, воспаления, гиперпродукции Th2-цитокинов, повышению уровня IgE у мышей, резистентных к стимуляции аллергеном, в сравнении с восприимчивыми. Результаты исследования I.P. Lewkowich и соавт. показали, что CD4⁺CD25⁺-Т-рег предотвращают развитие гиперреактивности у резистентных особей путем ингибирования экспрессии CD80, CD86 и активации дендритных клеток в легких [23]. В другом исследовании зарегистрировано снижение уровня CD4⁺CD25⁺ в бронхоальвеолярной жидкости у больных бронхиальной астмой и отсутствие ингибирующего влияния Т-рег на дифференцировку Th2-лимфоцитов, а также продукцию ими провоспалительных цитокинов, при этом терапия кортикостероидами привела к восстановлению супрессорной функции Т-рег [21]. Количество CD4⁺CD25⁺-Т-рег снижено у больных бронхиальной астмой и аллергическим ринитом в сравнении со здоровыми донорами [30]. Аналогичные данные получены в исследовании G. Ху и соавт., где были выявлены низкие показатели уровня FOXP3⁺-Т-рег и экспрессии мРНК FOXP3⁺ в назальном секрете у больных аллергическим ринитом [54].

Дисфункция Т-рег лежит в основе воспалительных заболеваний кожи — атопического дерматита, псориаза, пемфигуса, склеродермии [13, 18, 20, 26]. В некоторых исследованиях показано, что Т-рег обнаруживаются после взаимодействия с дендритными клетками и ограничивают их способность праймировать наивным Т-лимфоцитам. Так, через 20 ч после введения антигеннагруженных дендритных клеток контакт дендритных клеток с Т-эффекторами был кратковременным в присутствии Т-рег в сравнении с аналогичными показателями при их отсутствии, что указывает на раннее вмешательство Т-рег в иммунный ответ [45, 46].

CD4⁺FOXP3⁺-клетки являются потенциальными иммунными регуляторами, участие которых подтверждено в механизмах различных воспалительных заболеваний кожи. Участие CD25⁺FOXP3⁺ в патогенезе кожного воспаления подтверждает сравнительный анализ их количества в эпидермисе и дерме при АД и псориазе. Так, при АД повышенное количество CD25⁺FOXP3⁺ регистрируется в дерме, при псориазе — в эпидермисе [13, 20]. Количественное содержание Т-рег также варьирует в зависимости от фазы течения болезни. Например, при остром псориазическом воспалении в пораженных участках кожи отмечено снижение уровня FOXP3⁺Т-рег, а при хроническом — повышение [53].

Значительное увеличение количества Тг1 выявлено в периферической крови больных АД. Высокий уровень CD4⁺CD25⁺-клеток регистрировался в пораженной коже у больных АД, при этом отсутствовала экспрессия FOXP3⁺-клеток [47]. В исследовании Y. Ito и соавт. отмечалось повышение CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺-Т-рег в периферической крови больных АД, при этом установлена положительная корреляция с индексом SCORAD и эозинофилией крови [24]. В другом исследовании уровень CD4⁺CD25^{high}FOXP3 значительно не изменялся в периферической крови, но повышался в кожных биопсийных образцах больных АД, в которых также имели место скопления дендритных клеток Лангерганса [44].

В исследовании L.S. Ou и соавт. показано, что повышенное содержание CD4⁺CD25⁺ у больных, страдающих АД, утрачивается при колонизации кожи *Staphylococcus aureus* [34]. Участие антигенов *Staphylococcus aureus* в персистенции воспаления

при АД путем активации Т-клеток отмечено в исследованиях других авторов [29].

Лечение низкими дозами циклоспорина больных АД привело к достоверному увеличению уровня Т-рег с фенотипом CD4⁺CD25⁺CD127^{low} параллельно с супрессией гиперактивности эффекторных Т-клеток, что подтверждает супрессорное влияние на иммунный ответ [14]. Т-рег были описаны при лечении заболеваний кожи ультрафиолетовым облучением (УФО). Так, проводилась УФО-терапия пациентов с генерализованной атопической экземой, у которых определялась динамика уровня Т-рег-клеток до и после лечения. Результаты исследования показали хороший клинический эффект терапии, однако достоверного изменения уровня популяции Т-рег, в частности FOXP3⁺-клеток, в кожных биопсийных материалах не найдено [40].

Заключение

Таким образом, Т-регуляторные клетки принимают непосредственное участие в механизмах клеточного иммунного ответа при атопическом дерматите. Установлено, что естественные Т-рег оказывают свое действие непосредственно на дендритные клетки, блокируя передачу сигнала на Т-эффекторы, а также опосредованно, путем продукции супрессорных цитокинов IL-10 и TGF-β — индуцибельные Т-рег, подавляя пролиферацию и активацию иммунокомпетентных клеток. При этом количественная характеристика и функциональная активность Т-рег неоднородна в различных средах организма, к примеру, уровень Т-рег может повышаться в биопсийных образцах, но не изменяется в периферической крови больных АД и зависит от фазы и характера воспаления.

Литература

1. *Атопический дерматит и инфекции кожи у детей: диагностика, лечение, профилактика.* Научно-практическая программа. М.: Союз педиатров России, 2004. С. 10—11.
2. Баранов А.А., Хаитов Р.М. Аллергология и иммунология. М.: Союз педиатров России, 2011. С. 15—75.
3. Боровик Т.Э., Макарова С.Г., Дарчия С.Н., и др. Кожа как орган иммунной системы // Педиатрия. 2010. Т. 89, № 2. С. 132—136.
4. 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.
5. Короткий Н.Г., Тихомиров А.А., Таганов А.В. и др. Атопический дерматит у детей. Тверь: Триада, 2003. С. 42—72.
6. Курганова Е.В., Шевела Е.Я., Тихонова М.А. и др. Гене-

- рация в культуре *in vitro* и характеристика регуляторных Т-клеток человека // Мед. иммунология. 2008. Т. 10, № 2—3. С. 173—180.
7. Фрейдлин И.С. Регуляторные Т-клетки: происхождение и функции // Мед. иммунология. 2005. Т. 7, № 4. С. 347—354.
 8. Ярилин А.А. Кожа как часть иммунной системы // *Materia medica*. 1994. Т. 2. С. 7—36.
 9. Ярилин А.А., Донецкова А.Д. Естественные регуляторные Т-клетки и фактор FOXP3 // Иммунология. 2006. № 3. С. 176—188.
 10. Akdis M., Blaser K., Akdis C.A. T regulatory cells in allergy: novel concepts in the pathogenesis, prevention, and treatment of allergic diseases // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005, V. 116, № 5. P. 961—968.
 11. Baecher-Allan C., Wolf E., Hafler D.A. Functional analyses of highly defined, FACS-isolated populations of human regulatory CD4⁺CD25⁺T cells // *Clin. Immunol.* 2005. V. 115. P. 10—18.
 12. Bellonia B., Andresa C., Ollert M. et al. Novel immunological approaches in the treatment of atopic eczema // *Current Opinion in Allergy and Clin. Immunology*. 2008. V. 8. P. 423—427.
 13. Bovenschen H.J., van Vlijmen-Willems I.M., van de Kerkhof P.C. Identification of lesional CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ regulatory T cells in Psoriasis // *Dermatology*. 2006. V. 213, № 2. P. 111—117.
 14. Brandt C., Pavlovic V., Radbruch A. Low-dose cyclosporine A therapy increases the regulatory T cell population in patients with atopic dermatitis // *Allergy*. 2009. V. 64, № 11. P. 1588—1596.
 15. Bubnoff D., Koch S., Bieber T. Dendritic cells and atopic eczema/dermatitis syndrome // *Current Opinion in Allergy and Clin. Immunology*. 2003. № 3. P. 353—358.
 16. Chatila T.A., Blaeser F., Ho N., Lederman H.M. et al. JM2, encoding a fork head-related protein, is mutated in X-linked autoimmunity-allergic dysregulation syndrome // *J. Clin. Invest.* 2000. V. 106. P. 75—810.
 17. Chess L., Jiang H. Resurrecting CD8⁺ suppressor T cells // *Nat. Immunol.* 2004. №5. P. 469—471.
 18. Dudda J.C., Perdue N., Bachtanian E. Foxp3⁺ regulatory T cells maintain immune homeostasis in the skin. // *J. Exp. Med.*, 2008. V. 205, № 7. P. 1559—1565.
 19. Friedline R.H., Brown D.S., Nguyen H. CD4⁺ regulatory T cells require CTLA-4 for the maintenance of systemic tolerance // *J. Exp. Med.* 2009. V. 206, № 2. P. 421—434.
 20. Fujimura T., Okuyama R., Ito Y., Aiba S. Profiles of Foxp3⁺ regulatory T cells in eczematous dermatitis, psoriasis vulgaris and mycosis fungoides // *Br. J. Dermatol.* 2008. V. 158, № 6. P. 1256—1263.
 21. Hartl D., Koller B., Mehlhorn A.T., et al. Quantitative and functional impairment of pulmonary CD4⁺CD25^(high) regulatory T cells in pediatric asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007. V. 119. P. 1258—1266.
 22. Hirahara K., Liu L., Clark R.A. et al. The majority of human peripheral blood CD4⁺CD25^{high}Foxp3⁺ regulatory T cells bear functional skin-homing receptors // *J. Immunol.* 2006. V. 177. P. 4488—4494.
 23. Ian P. Lewkowich, Nancy S. Herman, Kathleen W. Schleifer. CD4⁺CD25⁺ T cells protect against experimentally induced asthma and alter pulmonary dendritic cell phenotype and function.
 24. Ito Y., Adachi Y., Makino T., Higashiyama H. et al. Expansion of FOXP3-positive CD4⁺CD25⁺ T cells associated with disease activity in atopic dermatitis // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2009. V. 103. P. 160—165.
 25. Johnson-Huang L.M., McNutt N.S., Krueger J.G. et al. Cytokine-producing dendritic cells in the pathogenesis of inflammatory skin diseases // *J. Clin. Immunol.* 2009. V. 29. № 3. P. 247—256.
 26. Klein S., Kretz C.C., Ruland V. et al. Reduction of regulatory T cells in skin lesions but not in peripheral blood of patients with systemic scleroderma // *Ann. Rheum. Dis.* 2010. Nov. 19. Epub.
 27. Leung D.Y.M., Boguniewicz M. Advances in allergic skin diseases // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003. V. 111. P. 805—812.
 28. Leung D.Y., Jain N., Leo H.L. New concepts in the pathogenesis of atopic dermatitis. // *Curr. Opin. Immunol.* 2003. V. 15. P. 634—638.
 29. Lin Y.T., Wang C.T., Hsu C.T. Differential susceptibility to staphylococcal superantigen (SsAg)-induced apoptosis of CD4⁺ T cells from atopic dermatitis patients and healthy subjects: the inhibitory effect of IL-4 on SsAg-induced apoptosis // *J. Immunol.* 2003. V. 171, № 2. P. 1102—1108.
 30. Ling E.M., Smith T., Nguyen X.D. et al. Relation of CD4CD25 regulatory T-cell suppression of allergen-driven T-cell activation to atopic status and expression of allergic disease // *Lancet*. 2004. V. 363. P. 608—615.
 31. Liu W., Putnam A.L., Xu-Yu Z., Szot G.L. et al. CD127 expression inversely correlates with FoxP3 and suppressive function of human CD4⁺ T-reg cells // *J. Exp. Med.* 2006.
 32. Novak N., Bieber T., Leung D.Y. Immune mechanisms leading to atopic dermatitis // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003. V. 112. P. 128—139.
 33. Novak N., Bieber T. The role of dendritic cell subtypes in the pathophysiology of atopic dermatitis // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2005. V. 53. P. 171—176.
 34. Ou L.S., Goleva E., Hall C. T regulatory cells in atopic dermatitis and subversion of their activity by superantigens // *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2004. V. 113. № 4. P. 756—763.
 35. Palmer C.N., Irvine A.D., Terron-Kwiatkowski A. et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis // *Nat. Genet.* 2006. V. 38. P. 441—446.
 36. Paust S., Cantor H. Regulatory T-cells and autoimmune disease // *Immunol. Rev.* 2005. V. 204. P. 195—207.
 37. Ronkarolo M.G., Bacchetta R., Bordignon C et al. Tipe 1 regulatory cells // *Immunol. Rev.* 2001. V. 182. P. 68—79.
 38. Sakaguchi S. Naturally arising CD4⁺ regulatory T cells for immunologic self-tolerance and negative control of immune responses // *Annu. Rev. Immunol.* 2004. V. 22. P. 531—562.
 39. Sather B. D., Treuting P, Perdue N. Altering the distribution of Foxp3⁺ regulatory T cells results in tissue-specific inflammatory disease // *J. Exp. Med.* 2007. V. 204, № 6. P. 1335—1347.
 40. Schnopp C., Rad R., Weidinger A., Weidinger S. Fox-P3-positive regulatory T cells are present in the skin of generalized atopic eczema patients and are not particularly affected by medium-dose UVA1 therapy // *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 2007. V. 23, № 2—3. P. 81—85.
 41. Shimizu J., Morizumy E. CD4⁺CD25⁺T-cells in aged mice

- are hyporesponsive and exhibit suppressive activity // *J. Immunol.* 2003. V. 170, № 5. P. 1675—1682.
42. Simon D., Braathen L.R., Simon H.U. Increased lipopolysaccharide-induced tumour necrosis factor-alpha, interferon-gamma and interleukin-10 production in atopic dermatitis // *Br. J. Dermatol.* 2007. V. 157. № 3. P. 583—586.
43. Soilleux E.J., Morris L.S., Leslie G. et al. Constitutive and induced expression of DC-SIGN on dendritic cell and macrophage subpopulations in situ and *in vitro* // *J. Leukoc. Biol.* 2002. V. 71. P. 445—457.
44. Szegedi A., Barath S., Nagy G. Regulatory T cells in atopic dermatitis: epidermal dendritic cell clusters may contribute to their local expansion // *Br. J. Dermatol.* 2009. V. 160, № 5. P. 984—993.
45. Tadokoro C.E., Shakhar G., Shen S. et al. Regulatory T cells inhibit stable contacts between CD4⁺ T cells and dendritic cells *in vivo* // *J. Exp. Med.* 2006. V. 203. P. 505—551.
46. Tang Q., Bluestone J.A. The Foxp3⁺ regulatory T cell: a jack of all trades, master of regulation // *Nat. Immunol.* 2008. V. 9, № 3. P. 239—244.
47. Verhagen J., Akdis M., Traidl-Hoffmann C. et al. Absence of T-regulatory cell expression and function in atopic dermatitis skin // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006. V. 117. P. 176—183.
48. Vickery B.P. Skin barrier function in atopic dermatitis // *Curr. Opin. Pediatr.* 2007. V. 19, № 1. P. 89—93.
49. Vignali D.A., Collison L.W., Workman C. J. How regulatory T cells work // *Nat. Rev. Immunol.* 2008. V. 8, № 7. P. 523.
50. Wildin R.S., Ramsdell F., Peake J. et al. X-linked neonatal diabetes mellitus, enteropathy and endocrinopathy syndrome is the human equivalent of mouse scurfy // *Nat. Genet.* 2001. V. 27. P. 18—20.
51. Wing K., Fehervari Z., Sakaguchi S. Emerging possibilities in the development and function of regulatory T cells // *Int. Immunol.* 2006. V. 18. P. 991—1000.
52. Wollenberg A., Mommaas M., Oppel T., et al. Expression and function of the mannose receptor on epidermal dendritic cells in inflammatory skin diseases // *J. Invest. Dermatol.* 2002. V. 118. P. 327—334.
53. Woo-Jin Yun, Deok-Woo Lee, Sung-Eun Chang, et al. Role of CD4⁺CD25^{high}FOXP3⁺ Regulatory T cells in psoriasis // *Ann. Dermatol.* 2010. V. 22, № 4. P. 397—403.
54. Xu G., Mou Z., Jiang H. et al. A possible role of CD4⁺CD25⁺ T cells as well as transcription factor FoxP3 in the dysregulation of allergic rhinitis // *Laryngoscope.* 2007. V. 117. P. 876—880.

Поступила в редакцию 04.05.2011 г.

Утверждена к печати 01.06.2011 г.

Сведения об авторах

Д.С. Гонсорунова — аспирант кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета СибГМУ (г. Томск).

Л.М. Огородова — заслуженный деятель науки РФ, д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАМН, зав. кафедрой факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета СибГМУ (г. Томск).

О.С. Фёдорова — канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета СибГМУ (г. Томск).

Е.М. Камалтынова — канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета СибГМУ (г. Томск).

Е.Г. Белоногова — аспирант кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета СибГМУ (г. Томск).

Е.Э. Кремер — аспирант кафедры гистологии, цитологии, эмбриологии СибГМУ (г. Томск).

Для корреспонденции

Гонсорунова Дарима Сергеевна, e-mail: o4ika@mail.ru