



И.С.Гущин

## Аллергенная проницаемость барьерных тканей — стратегическая проблема аллергологии

ГНЦ "Институт иммунологии МБФА России", г. Москва

I.S. Gushchin

## Permeability of barrier tissues for allergens is a strategy problem of allergology

Значительные события, произошедшие за последние годы в развитии учения об аллергии, охватывают все основные разделы этой медицинской отрасли; во-первых, эпидемиологию аллергических заболеваний; во-вторых, механизмы, в первую очередь иммунологические, аллергического процесса; в-третьих, понимание клинического разнообразия и одновременно взаимосвязи и взаимозависимости внешних проявлений аллергии. Новые знания в этих областях являются стимулами развития целого ряда важных направлений аллергологии, включая первичную и вторичную профилактику аллергических заболеваний, противоаллергическую фармакотерапию, аллерген-специфические методы профилактики и лечения, реабилитацию больных аллергией, структурное совершенствование противоаллергической медицинской службы и пр.

Эпидемиологические исследования, выполненные в последнее время на качественно новом методологическом уровне, позволяющем получать сопоставимые сведения в разных регионах мира, и охватывающие разные возрастные группы населения, однозначно подтвердили продолжающийся рост аллергической заболеваемости, недостигшей еще уровня плато.

Для объяснения этого факта были выдвинуты разные гипотезы. Однако ни одна из предложенных и многократно представленных в зарубежной и отечественной литературе гипотез удовлетворительно не объяснила причины возникновения столь катастрофической обстановки. Каждая из них остается лишь предположительной. Это касается столь популярных представлений, как "гигиеническая" гипотеза, гипотеза "стиля жизни", гипотеза инфекционного опосредования роста аллергической заболеваемости, в частности роли респираторной вирусной инфекции, положения о повышении значимости расширения перечня аллергенных продуктов, продуктов, потенцирующих аллергию, и их концентрационных воздействий во всех средах, окружающих человека, в разных видах продуктов (пищевых, лекарственных, биологически активных добавках, бытовых средствах

и пр.), поступающих в организм человека. Сказанное относится и к гипотезе наследственной составляющей форм (далеко не только иммунологически опосредованных) предрасположения к аллергии.

Все эти данные приводят, по крайней мере, к двум наиболее принципиальным выводам. Первый состоит в том, что формы предрасположения к аллергии, объясняющие непрекращающийся рост аллергической заболеваемости, не ограничены узким перечнем факторов. Как и сама аллергическая патология, так и формы предрасположения к ней множественны, мультифакториальны.

Второй напрашивающийся вывод состоит в том, что значимость отдельных факторов предрасположения по силе своего составляющего действия не является постоянной во времени, и в ходе индивидуального развития, и по мере развития цивилизации на смену одним факторам приходят и будут постоянно приходить другие, или же проявляются и будут проявляться новые взаимодействия прежних факторов с вновь появившимися. Примерами этого являются известные сведения о роли вирусной инфекции в развитии аллергии в связи с изменением структуры заболеваемости, непредсказуемостью контактов с источниками инфекций и интенсивностью миграционных потоков населения, о роли изменения режима, характера питания и стиля жизни городского населения и пр. и пр. Примером фактора, получившего в западных странах (но достаточно еще не оцененного) и начинающего приобретать значение в нашей стране как фактора глобализации аллергии, является переход изоцианатов из категории сильного профессионального алергизирующего агента в категорию веществ, алергизирующих практически все население.

Это, как известно, объясняется ставшим уже повсеместным распространением изготовленных из полиуретана, в особенности пенополиуретана, материалов (в многочисленных материалах медицинского назначения, мебели, обуви, постельных принадлежностях, в том числе "противоаллергических", детских игрушках, отделочных материалах в транс-

порте и т. п.), содержащих высокорекреотогенные свободные изоцианаты, следы которых обнаруживаются даже спустя 30 лет после изготовления пенополиуретановых материалов [1, 2]. Этот фактор в связи с его высокоаллергизирующей активностью, широчайшей распространенностью, постоянством экспозиции может по своему значению существенно опередить другие эпидемиологически важные факторы, участвующие в механизме роста аллергической заболеваемости.

Помимо сказанного следует иметь в виду и другие еще не распознанные и не понятые, да и вообще не рассматривавшиеся "панпланетарные" факторы, провоцирующие возникновение и / или проявления аллергии. О вероятности существования таких факторов свидетельствуют данные, полученные в эпидемиологических аллергологических исследованиях на территориях, на которых за последнее время не произошло замеченных существенных цивилизационных, экологических и прочих изменений, которые можно было рассматривать как потенциальные проаллергические средовые влияния. Это относится к такому региону, как Якутия, аллергическая заболеваемость в которой по степени прироста и уровню распространения соответствует показателям, полученным в других регионах [3]. В Якутии аллергические заболевания широко распространены как среди коренного, так и некоренного взрослого (33,1 и 27,5 %, соответственно) и детского (49,3 и 37,6 %, соответственно) населения. Высокие показатели получены среди неорганизованных популяций сельского населения разных регионов Якутии (от 30 до 40 % населения). Причем, среди распространенных аллергенов наибольшее значение имеют аллергены домашней пыли, и это несмотря на то, что коренные жители Якутии традиционно пользуются гигиеническими приемами (в том числе "вымораживанием", которое наиболее эффективно в уничтожении постельного клеща), снижающими экспозицию бытовыми аллергенами. Таким образом, приходится допустить существование (помимо специфичных для конкретного региона) некоторых общих, возможно, панпланетарных воздействий, обладающих проаллергическим влиянием.

Итак, наиболее принципиальным итогом эпидемиологических исследований аллергии является установление того, что средовые проаллергические влияния крайне разнообразны и изменчивы во времени как по интенсивности, так и по своему перечню. Это в свою очередь поднимает вопрос о создании системы обязательного постоянного мониторинга присутствия в окружающей среде человека (в макро- и микроокружении) не только традиционных аллергенов и климатогеографических проаллергических влияний, но и разнообразных проаллергических воздействий антропогенного происхождения. Как ни обременительно (прежде всего экономически) такое решение, но оно совершенно неизбежно, точно так же, как неизбежно расширение пагубного

воздействия человеческой цивилизации на окружающую среду. Без затрат и усилий нельзя надеяться ни на ограничение нежелательных проаллергических воздействий на организм человека, ни на контроль аллергии, а в конечном счете, и ни на сдерживание роста аллергической заболеваемости.

При анализе и обсуждении возможных причин возникновения аллергии, как генетических, так и средовых, привычно обращают внимание лишь на те, которые распространяют свое действие на характер иммунного ответа на антигенное воздействие и приводят к переключению его на ответ по IgE-типу. В лучшем случае упоминают проаллергическую функцию факторов, вызывающих аллерген-неспецифическую гиперреактивность тканей-мишеней аллергии.

При этом вне поля исследовательского внимания остаются механизмы поступления аллергена в организм и естественные способы сдерживания этого поступления. Вместе с тем, именно эти механизмы, по крайней мере во многом, могут объяснить и предпочтительное возникновение аллергии у определенных лиц, и проаллергическую роль разных средовых влияний, и, наконец, специальные генетически опосредованные формы предрасположения к аллергии.

Действительно, давно известно, что само по себе наличие сенсибилизации к определенному аллергену не означает обязательного клинического проявления этой сенсибилизации. В этой связи показательны прямые испытания на добровольцах без отягощенного аллергией семейного анамнеза, которых парентерально искусственно сенсибилизировали пылевым аллергеном (пыльцой райграса). Развитие сенсибилизации у всех испытуемых было подтверждено образованием аллерген-специфического IgE и реакцией высвобождения гистамина из базофилов, вызванной использованным для сенсибилизации аллергеном. Между тем, естественная экспозиция аллергена не вызвала ни у одного из испытуемых клинических проявлений поллиноза [4]. Хотя вопрос о генетической и средовой формах предрасположения к аллергии на этапе проникновения аллергена через барьерные ткани поставлен был давно [5, 6], он все еще далек от своего разрешения.

Вполне вероятно, что характер участия барьерной ткани в допуске антигена в организм имеет органичные особенности и может определять как аллергенное его представление, так и представление, индуцирующее толерантность. Разнообразие барьерной функции показано во многих работах на примере желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Использование иммунологически инертной для организма модельной белковой молекулы ( $\alpha$ -лактальбумина) [7] показало, что проницаемость кишечного барьера, максимальная в первые дни после рождения, постепенно снижается с увеличением календарного возраста новорожденного [8]. Причем, при ряде патологий, в том числе при аллергии, это снижение не только не происходит, но может развиваться и повышенная про-

ницаемость. Хорошо известны работы, показавшие абсорбцию аллергенов из пищеварительного тракта в кровь [9], в том числе в малых количествах в организме ребенка, находящегося на грудном вскармливании, когда аллергены проходили в молоко лактирующей матери [10].

Насколько повышенная проницаемость слизистой ЖКТ к антигену имеет предопределяющее значение для развития аллергии, однозначно трудно решить в настоящее время. Дело в том, что поступление антигена через барьер ЖКТ может иметь толерогенное значение, что подтверждено многими авторами и [11] используется в качестве обоснования аллерген-специфической энтеральной иммунотерапии [12].

Проницаемость барьера ЖКТ к макромолекулам, в частности к белку, повышена при наличии воспалительного процесса в кишечнике [13], в том числе у пациентов, страдающих аллергией при развитии аллергической реакции непосредственно в ткани кишечника [14], но аллергия к пищевым продуктам без клинических проявлений со стороны ЖКТ не сопровождается повышением проницаемости кишечного барьера (к овальбумину) [15]. Причем, феномен повышения проницаемости может быть воспроизведен у лиц, не страдающих пищевой аллергией и имеющих повышенную чувствительность к аэроаллергену (пыльце березы). Экспозиция этого аллергена, обычно воздействующего ингаляционно, на слизистую подвздошной кишки вызывало повышение проницаемости слизистой, что указывало на наличие системного аллергического процесса [16].

Таким образом, при обсуждении функции чрезбарьерного транспорта антигенов в ЖКТ следует иметь в виду, что она может быть разнообразной. Поэтому для понимания связи аллергии с проницаемостью слизистой ЖКТ оптимальными могут быть только данные, полученные с конкретными антигенами и предпочтительно находящимися в естественной форме. Сложность исследовательской задачи тем более возрастает, что состояние барьерной проницаемости не является постоянной величиной и существенно изменяется под действием разных, в том числе эндогенных факторов [14]. Так, например, триптофан, образующийся во внутрикишечных фекальных массах хозяина, является активным антагонистом проницаемости для овальбумина, что показано *in vitro* на модели культуры клеток линии *Caco-2* с оценкой проницаемости по трансэпителиальному электрическому сопротивлению. При внутрижелудочном одновременном введении крысам овальбумина с триптофаном происходило угнетение образования антител к овальбумину и антиген-специфического пролиферативного ответа клеток селезенки по сравнению с введением одного овальбумина. Эти результаты можно объяснить тем, что триптофан угнетает энтеральную сенсибилизацию к овальбумину за счет подавления абсорбции этого антигена [17]. Велико и влияние экзогенных факторов,

перечень которых практически не ограничен. В связи с широким использованием пищевых добавок можно упомянуть данные о способности соединений с сурфактантной активностью, входящих в состав добавок, повышать барьерную проницаемость к аллергенам (к овомукоиду куриных яиц) культуры человеческих эпителиальных клеток кишечника линии *Caco-2* [18].

Опыт изучения прохождения крупных молекул, в том числе белковых, через слизистый барьер ЖКТ показывает, что поступление антигена через барьер: как к возникновению толерантности, так и к появлению гиперчувствительности к данному антигену. Механизм проницаемости барьера или переноса антигенной молекулы через барьер, обеспечивающий сохранение аллергенности белкового материала, остается на сегодня совершенно не выясненным, но чрезвычайно важным для понимания природы аллергического ответа. Причем, следует иметь в виду существенные различия механизмов проницаемости барьеров разных органов и тканей.

Высказанные соображения находят подтверждение в изучении аллергической сенсибилизации, в которую также вовлекается слизистая оболочка дыхательных путей — другой важнейший объект аллергенного воздействия.

Сравнительно давно установлено, что пептидные молекулы, сохраняющие аллергенные свойства, могут проходить через слизистую оболочку носа [19]: биологическим тестированием реакции Праусница—Кюстнера показано проникновение интактных аллергенов (РНК-азы и аллергена лесного ореха) через слизистую носа. Позже это было подтверждено использованием меченного 125I человеческого сывороточного альбумина и показано, что из 9 практически здоровых лиц прохождение 125I-альбумина выявлено лишь у 3 человек и у 9 из 10 больных аллергическим ринитом. Кинетика поступления аллергена в кровь, изученная в свое время на животных (на кроликах), установила, что максимума концентрация в крови меченного 125I аллергена пылицы высокоаллергенного растения постенницы (*Parietaria*, семейство крапивных) достигает к 60-й мин после нанесения аллергена на слизистую носа [19]. Большая степень абсорбции аллергенов со слизистой носа показана на примере и других аллергенов [19].

Первичное значение органного дефекта в развитии состояния аллергии вытекает из хорошо известных данных о том, что у больных atopической бронхиальной астмой полностью исчезают приступы заболевания после трансплантации легких неаллергического донора [20]. Это, возможно, объясняется повышенной проницаемостью для аллергена барьерной системы легких. Действительно, эпителиальные клетки больных atopией обладают ненормальной проницаемостью к аэроаллергенам, что облегчает доступ их к антиген-представляющим (дендритным) клеткам [20].

Причем, как уже отмечалось выше, речь может идти об избирательном повышении проницаемости слизистого барьера к определенным аллергенам, а не вообще к молекулам большого размера. Так, например, абсорбция десмопрессина (1-дезамино-8-D-аргинин вазопрессин, мол. масса — 1 067 Да) со слизистой носа больных круглогодичным аллергическим ринитом не отличалась от таковой практически здоровых лиц. Испытания на больных проводили спустя 4 нед. после отмены противоаллергического лечения, когда восстанавливались симптомы ринита [21].

Изменение проницаемости слизистой может быть вызвано биохимическими свойствами самого аллергена, способностью его компонентов, и белков в частности, взаимодействовать с респираторным эпителием, иммунокомпетентными клетками, стимулировать эпителиальные клетки и продукцию цитокинов, молекул адгезии, экспрессировать молекулы главного комплекса гистосовместимости II класса. Тем самым биохимические свойства аллергенов и индивидуальная чувствительность к биохимически активным компонентам аллергенов могут быть важными факторами повышенной барьерной проницаемости к аллергенам и аллергического ответа, а также клинических проявлений самого заболевания [22].

Доказательства участия аллергенных компонентов в повышении проницаемости слизистой дыхательных путей получены на примере распространенных бытовых аллергенов. Так, показано, что экстрагируемый из тараканов аллергенный материал вызывает образование фактора сосудистой проницаемости (ФСП), известного как фактора роста эндотелия сосудов. При действии аллергена на эпителиальные клетки воздухоносных путей происходит высвобождение из этих клеток ФСП и экспрессия mPNC этого фактора. При этом было зарегистрировано (методом измерения электрического сопротивления) повышение проницаемости монослоя клеток воздухоносных путей с достижением максимума к 6-му часу после активации и с выходом в последующем на плато [23]. Таким образом, допустимо предположение о том, что присутствие этих насекомых в жилых помещениях может индуцировать повышенную проницаемость барьера воздухоносных путей и тем самым облегчить сенсibilизацию к этому и другим аллергенам.

Принципиально сходные данные получены и на примере другого распространенного бытового аллергена — аллергена клеща домашней пыли. Показано, что аллерген Der p 1 (цистеинпептидаза) клеща *Dermatophagoides pteronissinus* вызывает разрушение межклеточных плотных соединений (*tight junctions* — TJs) [24], которые являются важным компонентом параклеточного барьера проницаемости. В норме параклеточные каналы герметизированы этими TJs. Последние представляют собой макромолекулярные белковые образования в виде сопредельных колец в области апикальных участков эпителиальных кле-

ток. К этим белкам относится группа белков (ZO-1, ZO-2, ZO-3, AF-7, 7H6, симплин и цингулин [25–28]), которые локализованы в цитоплазме. Другие белки (окклюдин и клаудины) являются трансмембранными белками [29, 30], вовлекаемыми в адгезию TJ и их уплотнение [31, 32]. Оказалось, что в слое соединенных эпителиальных клеток воздухоносных путей Der p 1 приводит к перевариванию белка окклюдина, обеспечивающего адгезию TJs. Предполагаемыми точками переваривания являются внеклеточный домен окклюдина и участок адгезивного белка клаудина-1 [24]. Разрушение TJs неспецифически повышало проницаемость эпителия, позволяя Der p 1 переходить через эпителиальный барьер. Действующие компоненты фекалий домашнего клеща, которые являются основным носителем аллергенной активности, представлены цистеинпептидазами, содержащимися в аллергене 1-й группы, и серинпептидазами, содержащимися в 3-, 6- и 9-й группах [24, 33].

Таким образом, собственная протеолитическая активность аллергена может способствовать трансэпителиальному поступлению Der p 1 к дендритным антиген-представляющим клеткам. Иными словами, средовое протеиназное воздействие на TJs может явиться одним из механизмов начала развития сенсibilизации к разнообразным аллергенам.

Особое значение в изменении барьерной проницаемости дыхательных путей имеют, по-видимому, острые респираторные вирусные заболевания. Сравнительно давно [5] были приведены результаты клинических наблюдений Ю.А.Порошиной, позволявшие предположить, что в ходе острых респираторных вирусных заболеваний облегчается поступление аэроаллергенов через барьер воздухоносных путей. Эпидемиологические данные последнего времени согласуются с таким предположением. Респираторные вирусы, особенно респираторный синцитиальный вирус (РСВ), могут не только запускать обострение бронхиальной астмы (БА), но и облегчать сенсibilизацию к аэроаллергенам. Хорошо известно, что инфекция, вызванная в раннем детском возрасте РСВ, ассоциируется в последующем с развитием БА [34, 35]. Имеется довольно четкое совпадение респираторных инфекций и начала сенсibilизации к аэроаллергенам в раннем детском возрасте среди лиц с отягощенным аллергологическим семейным анамнезом [36]: сенсibilизацию удавалось впервые установить спустя 1–2 мес. после вирусной инфекции дыхательного тракта. В проспективном исследовании, выполненном на больших группах лиц в условиях спаренного контроля, удалось выявить, что вызванный РСВ бронхолит в раннем детском возрасте является наиболее существенным фактором риска развития сенсibilизации к обычным аллергенам и астмы у детей в возрасте до 3 лет [37]. Риск был еще более высоким среди тех, в семейном анамнезе которых были указания на атопию и БА. Известно также, что до 7-летнего возраста сенсibilизация к

аэроаллергенам и БА встречаются с большей частотой среди детей, у которых в первый год жизни был вызванный РСВ бронхиолит [34]. Правда, имеются и другие данные, не устанавливающие связи между вызванным РСВ бронхиолитом и аллергической сенсibilизацией [38, 39].

Сложность анализа эпидемиологических данных и трудности составления сравнимых групп пациентов не позволяют достоверно выявить конкретные механизмы, ответственные за связь вирусной инфекции респираторного тракта и сенсibilизации к разнообразным аллергенам [40]. Поэтому более определенный ответ может быть получен в экспериментальных исследованиях. Анализ этих данных показал, что характер связи зависит прежде всего от вида вирусной инфекции [40]. Экспериментальная инфекция, вызванная вирусом гриппа, усиливает сенсibilизацию к тестируемому антигену скорее всего за счет усиления вовлечения антиген-представляющих дендритных клеток [41] и угнетения индукции толерантности к аллергенам [42, 43].

Экспериментальное интраназальное инфицирование РСВ одновременно с интраназальным введением аллергенов (овальбумина [44] или аллергена амброзии [45]) усиливает сенсibilизацию животных к этим аллергенам, причем хотя бы отчасти этот феномен может быть связан с повышением проницаемости слизистой к аллергену, что показано на примере овальбумина [44]. В целом, механизм усиливающего действия вызванной РСВ инфекции довольно сложен и включает адъювантное действие, направленное на стимуляцию Th2-типа иммунного ответа [46], который удается подавить и переключить на Th1-тип ответа синтетическими олигодезоксинуклеотидами, содержащими неметилованные динуклеотиды цитозин-гуанин (CpG). Как хорошо известно, синтетические дезоксинуклеотиды, содержащие CpG, являются высокоэффективными иммуномодуляторами, стимулирующими Th1-ответ.

Значение повышения проницаемости воздухоносных путей к аллергену в развитии и усилении аллергической сенсibilизации показано и на морских свинках на примере инфицирования вирусом парагриппа-3 [47] и РСВ [48]. В обоих случаях сенсibilизацию осуществляли в момент острой инфекции, когда было установлено повышение проницаемости слизистой дыхательных путей, оцениваемой по поступлению в кровь ингалируемой пероксидазы хрена. Усиление аллергического ответа, тестируемого по образованию аллерген-специфических антител, достигалось при инфекциях, вызванных указанными вирусами.

Эти и другие дополнительные данные свидетельствуют о том, что в механизме усиления респираторной вирусной инфекцией аллергической сенсibilизации повышение проницаемости слизистой и, тем самым, облегчение представления аллергена дендритным клеткам играет важную проаллергическую роль. Разумеется, влияния респираторных вирусов

на сенсibilизацию многообразны, что зависит от стадии и продолжительности инфекции и времени аллергенного воздействия, характера изменений функции иммунной системы в ходе инфекции, действия инфекции на тканевую реактивность [49, 50]. В результате взаимодействия и сочетания этих факторов влияние инфекции, вызванной данными респираторными вирусами, может реализоваться либо в облегчении и усилении, либо в угнетении аллергической сенсibilизации [50].

При обсуждении проаллергической роли гистематических барьеров следует иметь в виду, что помимо повышения проницаемости определенное значение может иметь и измененная элиминирующая функция этих систем. О вероятности такого механизма облегчения аллергического ответа свидетельствуют недавно появившиеся сведения о влиянии оксида азота (NO) на эпителиальные клетки больных БА. Как известно, NO выполняет важную роль в легких в регуляции сосудистого тонуса, передачи нервного возбуждения, реакций воспаления. Хорошо известно также, что в физиологических условиях проявляются эффекты низких концентраций NO, а высокие концентрации выявляются при развитии воспаления, гиперсекреции слизи, отеке воздухоносных путей. Эффект NO осуществляется за счет стимуляции растворимой гуанилатциклазы и соответственно продукции циклического 3', 5'-гуанозинмонофосфата (цГМФ), в частности, в эпителиальных клетках слизистой воздухоносных путей. Оксид азота и цГМФ стимулируют активность реснитчатого эпителия и повышают проницаемость слизистой оболочки носа к ионам  $\text{Na}^+$  и  $\text{Cl}^-$ . За счет этого NO может регулировать транспорт ионов через эпителий и тем самым создавать оптимальный режим мукоцилиарного клиренса. При исследовании влияния NO и его вторичного посредника — цГМФ (испытанного в форме, проходимой в клетки) на проницаемость эпителиальных назальных клеток было выявлено снижение ответной реакции этих клеток у больных БА [51]. Последнее может быть истолковано как подавление вызываемого NO одновременного усиления секреции жидкости, продукции слизи и активности реснитчатого эпителия, т. е. как подавление мукоцилиарного клиренса. Недостаток такой функции может приводить к задержке микроорганизмов, аллергенного материала, токсических частиц и продолжительному их контакту с эпителием, что должно стимулировать дальнейшую продукцию NO в значительных количествах. Последнее может приводить в свою очередь к повреждению целостности эпителия.

Пожалуй, больше всего сведений о связи повышенной барьерной проницаемости к аллергенам с аллергической сенсibilизацией, хотя тоже разрозненных, получено на примере кожного покрова. Как известно, первичная функция эпидермиса состоит в образовании защитного полупроницаемого рогового слоя, позволяющего наземным млекопитающим

жить на коже. Барьерная функция рогового слоя обеспечивается липидным пластом, расположенным во внеклеточном пространстве между ороговевшими клетками. Неядерные клетки рогового слоя содержат нити кератина, связанные с периферической ороговевшей оболочкой, состоящей из сети белковых волокон. Большое число этих специализированных клеток в роговом слое обеспечивает плотный и эластичный каркас для межклеточной липидной пластинки. Лизосомальные и другие ферменты, присутствующие в экстраклеточном пространстве, ответственны за липидную перестройку, необходимую для образования барьерной пластинки, а также для реакций, которые приводят к десквамации эпителия. Регуляция синтеза липидного барьера изучена на разных моделях, описана последовательность индукции разных ферментов в ходе развития плода и дифференцировки кератиноцитов, но понимание этого процесса на молекулярно-генетическом уровне пока не достигнуто [52]. В рамках обсуждаемых вопросов важными являются доказательства того, что некоторые генетические дефекты липидного обмена или образования белковых компонентов рогового слоя приводят к повышенному шелушению или образованию ихтиозной кожи с нарушением липидной барьерной структуры и функции. При воспалительных заболеваниях кожи (псориазе, атопическом дерматите) выявляется сниженная барьерная функция кожи, но лежащие в основе этих процессов механизмы остаются неясными. Между тем, чисто эмпирически давно уже признано целесообразным использование местных увлажнителей кожи, которые оказывают смягчающее действие или же обеспечивают искусственный барьер, ограничивающий трансэпидермальную потерю влаги, что уменьшает выраженность клинических проявлений при атопическом дерматите. Если роль повышенной проницаемости кожного барьера довольно понятна в обострении и развитии клинических проявлений аллергических поражений кожи, то ее значение в возникновении чрезкожной сенсibilизации, и тем самым в запуске аллергического ответа, остается неясной.

Помочь ответить на эти вопросы должна разработка адекватных методов определения проницаемости кожного барьера и именно к определенным типам аллергенных продуктов. К сожалению, разработать такие методы сегодня очень трудно, и пока что не существует единой, полноценной и адекватной методологии. Однако можно использовать приемы изучения кожной проницаемости, основанные на методе фотоакустической спектроскопии [53]. Метод состоит в том, что на кожу наносят смесь жир- или водорастворимых красителей, а затем кожу облучают неоновым источником света (излучение с длинами волн 425 и 550 нм) и учитывают фотоакустический сигнал обоих красителей в пределах рогового слоя. По этому признаку определяют скорость прохождения красителя через роговой слой. Оказы-

вается, что сила сигнала и скорость проникновения красителей значительно выше в коже больных атопическим дерматитом, находящихся в стадии стойкой клинической ремиссии, чем в коже практически здоровых лиц. Эти данные являются убедительными доказательствами повышения именно *in vivo* проницаемости кожного барьера как к липофильным, так и гидрофильным соединениям. Скорость проникновения гидрофильных красителей имела тенденцию к возрастанию пропорционально усилению клинических проявлений атопического дерматита и имела прямую зависимость от степени повышения общего IgE в группе больных тяжелой формой атопического дерматита. То, что барьерная функция оказывается сниженной при клинически нормальном состоянии кожи, свидетельствует о том, что этот фактор может быть предрасполагающим к запуску воспалительного процесса, вызываемого разного рода раздражающими агентами и аллергенами, в особенности водорастворимыми соединениями [53]. Вследствие этого интерес представляла бы модификация метода для определения собственно аллергенной проницаемости путем использования конъюгатов разных типов аллергенов с определенными относительно низкомолекулярными красителями.

Данными о повышении кожной проницаемости обосновывается точка зрения о том, что действие аллергена через кожу с нарушенной функцией проницаемости может быть индуцирующим фактором не только кожных аллергических реакций, но и системной аллергии. Более того, известно, что чрезкожная экспозиция пищевых антигенов может препятствовать формированию перорально индуцированной толерантности к пищевым аллергенам. Системность возникающей при чрезкожном поступлении антигена сенсibilизации подтверждается тем, что последующее ингаляционное использование соответствующего аллергена сопровождается признаками респираторной аллергической реакции, в частности, возникновением эозинофилии в воздухоносных путях [54].

Несмотря на широко распространенное признание роли повышенной проницаемости кожного барьера в аллергизации организма, некоторые исследователи не склонны рассматривать повышение проницаемости кожи к аллергенам как главный фактор, объясняющий избирательное возникновение у одних лиц аллергии, а у других — толерантности [55]. Очевидно, что форма преподнесения аллергена (а это и может зависеть от характера процесса проведения аллергена через кожный барьер) антиген-представляющими клетками определяет характер ответной реакции иммунной системы. Во всяком случае, изменением чрезкожного представления аллергена можно достигнуть желаемого переключения иммунного ответа. В этой связи уместно привести недавно полученные данные о том, что аллергизирующее чрезкожное представление антигена может быть видоизменено (в опытах на мышах) с Th2- на Th1-тип

использованием аллергена (аллерген клеща домашней пыли) совместно с синтетическими олигодезоксинуклеотидами, содержащими СрG-последовательности [56].

Кроме того, повышение проницаемости кожного барьера сопровождается заметной перестройкой антиген-воспринимающей системы кожи. Например, сравнительно давно показано, что экспериментальное повышение проницаемости кожного барьера (до уровня 10–20-кратного возрастания трансэпидермальной потери воды) само по себе не сопровождается видимым кожным воспалением и спонгиозом, но приводит к повышению плотности распределения в эпидермисе клеток Лангерганса. Причем была получена линейная зависимость между степенью повышения проницаемости барьера и увеличением плотности распределения этих антиген-представляющих клеток [57]. В таких экспериментальных условиях было продемонстрировано усиление воспроизводимости контактного дерматита, что свидетельствовало об облегчении сенсibilизирующего действия на кожу с повышенной функцией барьерной проницаемости и сопутствующим увеличением плотности распределения клеток Лангерганса [58].

В принципиальном согласии с приведенными выше данными [57, 58] находятся и результаты другой работы, в которой экспериментально (на мышах) показано, что повышение кожной проницаемости облегчает сенсibilизацию и к иному типу аллергенов — к аллергену клеща домашней пыли, наносимому однократно на участок кожи с повышенной проницаемостью [59]. В этой работе получены дополнительные свидетельства того, что чрезкожное поступление в организм аллергенов окружающей среды определенно связано с индукцией преимущественно Th2-зависимого ответа, как это и наблюдается в естественных условиях у больных атопическим дерматитом.

В связи с обсуждаемыми данными интерес представляют недавно полученные сведения о том, что обычно содержащиеся в воздухе современных жилищ летучие органические соединения усиливают действие распространенных аллергенов (Der p 1) на кожу больных атопическим дерматитом [60], возможно, за счет повышения проницаемости эпидермального барьера. Можно допустить, что и сенсibilизирующее чрезкожное действие аллергена в таких условиях также должно облегчаться.

Нарушение целостности кожного барьера и повышение барьерной проницаемости в современных условиях микроокружения человека может быть значительно более распространенным, чем принято считать. Перечень факторов, обладающих таким действием, очень широк и включает агенты, повышающие до нейтральных величин pH кожи [61], разнообразные детергенты, шампуни, удаляющие кожные липиды и раздражающие кожу [62], психогенные воздействия (физиологический стресс [63]), влияния, вмешивающиеся в ферментативные системы,

участвующие в образовании классов сфинголипидов (церамидов), обеспечивающих как структурную функцию липидного бислоя рогового покрытия, так и регуляцию пролиферации и дифференцировки эпидермальных клеток. Нарушение сфингомиелипазной активности кожи у больных атопическим дерматитом подробно охарактеризовано в недавнем тщательно выполненном исследовании [62].

Итак, надо признать, что систематические исследования состояния проницаемости гистогематических барьеров к аллергенам (и проводимости аллергенов через эти барьеры?) и ее роль в возникновении аллергии на сегодня отсутствуют. Итогом же отдельных, в основном довольно разрозненных работ, которые можно причислить к этой области, являются следующие наиболее существенные результаты и возникающие вопросы.

Во-первых, с достаточной долей вероятности можно считать, что проницаемость, в том числе к аллергенам, повышена на всех барьерных тканях у лиц, у которых сформирована аллергия соответствующей органолокализации и которые находятся не только в обострении аллергического заболевания, но и в состоянии стойкой клинической ремиссии.

Во-вторых, специально индуцированное повышение проницаемости барьеров облегчает развитие сенсibilизации к аллергенам и усиливает аллергические реакции, вызванные разрушающим действием аллергена на эти барьеры.

В-третьих, некоторыми воздействиями на уровне барьерных тканей удается видоизменить аллергизирующее действие аллергена вплоть до толерогенного.

В-четвертых, остается открытым главный вопрос, насколько наследственно обусловленная или вызванная средовыми воздействиями повышенная проницаемость барьерных тканей к аллергенам является решающим фактором предрасположения к аллергии.

Наконец, в-пятых, насколько возросший и продолжающийся возрастать уровень заболеваемости аллергическими болезнями связан с патологией гистогематических барьеров, состоящей в повышенной проницаемости их к аллергенам.

То что проницаемость гистогематических барьеров к аллергенам изучается недостаточно и несистематически, объясняется прежде всего отсутствием надежных методов исследования этого явления и трудностью их разработки. Однако современное состояние биотехнологии позволяет надеяться на скорое восполнение этого пробела, что позволит возникнуть новому цельному направлению аллергологии — аллергенной проницаемости (проводимости) гистогематических барьеров, имеющему большие перспективы в деле создания принципиально новых методов профилактики и лечения аллергии.

## Литература

1. Kronec A., Ely I.M., Klinger T. et al. Isocyanates in flexible polyurethane foams. Bull. Environ. Contam. Toxicol. 2003, 70; 328–335.

2. *Kronec C.A., Klinger T.D.* Isocyanates, polyurethane and children asthma. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2005; 16: 368–379.
3. *Платонова Н.С.* Клинико-эпидемиологическая характеристика и пути медико-социальной профилактики аллергических заболеваний у жителей Крайнего Севера (на модели региона Якутии): Автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. М.; 1999.
4. *Marsh D.G., Lichtenstein L.M., Norman P.S.* Induction of IgE-mediated hypersensitivity to group I ruy grass pollen allergen and allergoids in non-allergic man. *Immunology* 1972; 22: 1013–1019.
5. *Гущин И.С.* Немедленная аллергия клетки. М.; Медицина; 1976.
6. *Гущин И.С.* Об элементах биологической целесообразности аллергической реактивности. *Пат. физиол.* 1979; 4: 3–11.
7. *Jakobsson I., Lindberg T., Lothe L. et al.* Human  $\alpha$ -lactalbumin as a marker of macromolecular absorption. *Gut* 1986; 27: 1029–1034.
8. *Мазо В.К., Гмошинский И.В.* Нарушенная проницаемость кишечного барьера для макромолекул у детей раннего возраста. *Вопр. дет. диетол.* 2003; 1 (1): 75–78.
9. *Poulsen L.K.* In search of a new paradigm: mechanisms of sensitization and elicitation of food allergy. *Allergy* 2005; 60: 549–558.
10. *Taylor S.L., Hefle S.L., Bindslev-Jensen C. et al.* Factors affecting the determination of threshold doses for allergenic foods: how much is too much? *J.Allergy Clin. Immunol.* 2002; 109: 24–30.
11. *Ширина Л.И., Мазо В.К., Саламатова С.А.* Толерогенный эффект продуктов переваривания овальбумина, образующихся в желудочно-кишечном тракте крыс. *Пат. физиол.* 1989; 2: 54–56.
12. *Marcucci F., Sensi L., Di Cara G. et al.* Dose dependence of immunological response to sublingual immunotherapy. *Allergy* 2005; 60: 952–956.
13. *Hollander D.* Intestinal permeability, leaky gut, and intestinal disorders. *Curr. Gastroenterol. Rep.* 1999; 1: 410–416.
14. *Парфенов А.И., Екисенина Н.И., Мазо В.К. и др.* Барьерная функция желудочно-кишечного тракта. *Тер. арх.* 2000; 2: 64–66.
15. *Беюл Е.А., Ногаллер А.М., Мазо В.К. и др.* Проницаемость кишечной стенки для белка у больных пищевой аллергией. *Клин. мед.* 1988; 7: 96–100.
16. *Knutson T.W., Bengtsson U., Dannaeus A. et al.* Effects of luminal antigen on intestinal albumin and hyaluronan permeability and ion transport in atopic patients. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1996; 97: 1225–1232.
17. *Watanabe J., Fukumoto K., Fukushi E. et al.* Isolation of tryptophan as an inhibitor of ovalbumin permeation and analysis of its suppressive effect on oral sensitization. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2004; 68: 59–65.
18. *Mine Y., Zhang J.W.* Surfactants enhance the tight-junction permeability of food allergens in human intestinal epithelial Caco-2 cells. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2003; 130: 135–142.
19. *Falagiani P., Mistrello G.* Pharmacokinetics of allergens after local administration. *Allergy* 1997; 55: 17–21.
20. *Mori L., Kleimberg J., Mancini C. et al.* Bronchial epithelial cells of atopic patients with asthma lack the ability to inactivate allergens. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1995; 217: 817–822.
21. *Greiff L., Andersson M., Svensson J. et al.* Absorption across the nasal airway mucosa in house dust mite perennial allergic rhinitis. *Clin. Physiol. Funct. Imag.* 2002; 22: 55–57.
22. *Thompson P.J.* Unique role of allergens and epithelium in asthma. *Clin. Exp. Allergy* 1998; 28 (suppl. 5): 110–116.
23. *Antony A.B., Tepper R.S., Mohammed K.A.* Cockroach extract antigen increases bronchial airway epithelial permeability. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002; 110: 589–595.
24. *Hong W., Winton H.L., Soeller Ch. et al.* Der p 1 facilitates transepithelial allergen delivery by disruption of tight junctions. *J. Clin. Invest.* 1999; 104: 123–133.
25. *Anderson J.M., Van Itallie C.M.* Tight junctions and molecular basis for regulation of paracellular permeability. *Am. J. Physiol.* 1995; 269: G467–G475.
26. *Farquhar M., Palade G.E.* Junctional complexes in various epithelia. *J.Cell Biol.* 1963; 17: 375–412.
27. *Haskins J., Gu L., Wittchen E.S. et al.* ZO-3, a novel member of the MAGUK protein family found at the tight junction, interacts with ZO-1 and occludin. *J.Cell Biol.* 1998; 141: 199–208.
28. *Denker B.M., Nigam S.K.* Molecular structure and assembly of the tight junction. *Am. J.Physiol.* 1998; 274: F1–F9.
29. *McCarthy K.M. et al.* Occludin is a functional component of the tight junction. *J. Cell Sci.* 1996; 109: 2287–2298.
30. *Furuse M., Fujita K., Hiragi T. et al.* Claudin-1 and claudin 2: novel integral membrane proteins localizing at tight junctions with no sequence similarity to occludin. *J.Cell Biol.* 1998; 141: 1539–1550.
31. *Van Itallie C.M., Anderson J.M.* Occludin confers adhesiveness when expressed in fibroblasts. *J.Cell Sci.* 1997; 110: 1113–1121.
32. *Furuse M., Sasaki H., Fujimoto K. et al.* A single gene product, claudin-1 or -2, reconstitutes tight junction strands and recruits occludin in fibroblasts. *J. Cell Biol.* 1998; 143: 391–401.
33. *Wan H., Winton H.L., Soeller C. et al.* The transmembrane protein occludin of epithelial tight junctions is a functional target for serine peptidases from faecal pellets of *Dermatophagoides pteronissinus*. *Clin. Exp. Allergy* 2001; 31: 279–294.
34. *Sigurs N., Bjarnason R., Sigurbergsson F., Kjellman B.* Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at the 7. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 1501–1507.
35. *Stein R.T., Sherrill D., Morgan W.J. et al.* Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet* 1999; 354: 541–545.
36. *Frick O.L., German D.F., Mills J.* Development of allergy in children. I. Association with virus infections. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1979; 63: 228–241.
37. *Sigurs N., Bjarnason R., Sigurbergsson F. et al.* Asthma and immunoglobulin E antibodies after respiratory syncytial virus bronchiolitis: prospective cohort study with matched controls. *Pediatrics* 1995; 95: 500–505.
38. *Murray M., Webb M.S., O'Callaghan C. et al.* Respiratory status and allergy after bronchiolitis. *Arch. Dis. Child.* 1992; 67: 482–487.
39. *Pullan C.R., Hey E.N.* Wheezing, asthma, and pulmonary dysfunction 10 years after infection with respiratory syncytial virus in infancy. *Br. Med. J.* 1982; 284: 1665–1669.
40. *Schwarze J., Gelfand E.W.* Respiratory virus infections as promoters of allergic sensitization and asthma in animal models. *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 341–349.

41. Yamamoto N., Suzuki S., Shirai A. *et al.* Dendritic cells are associated with augmentation of antigen sensitization by influenza A virus infection in mice. *Eur. J. Immunol.* 2000; 30: 316–326.
42. Holt P.G., Vines J., Bilyk N. *et al.* Effect of influenza virus infection on allergic sensitization to inhaled allergen in mice. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 1988; 86: 121–123.
43. Tsitoura D.C., Kim S., Dabbagh K. *et al.* Respiratory infection with influenza A virus interferes with the induction of tolerance to aeroallergens. *J. Immunol.* 2000; 165: 3484–3491.
44. Freiherst J., Piedra P.A., Okamoto Y., Ogra P.L. Effect of respiratory syncytial virus infection on the uptake of immune response to other inhaled antigens. *Proc. Soc. Exp. Biol. (N. Y.)* 1988; 188: 191–197.
45. Ltibovitz E., Freiherst J., Piedra P.A., Ogra P.L. Modulation of systemic and mucosal immune responses to inhaled ragweed antigen in experimentally induced infection with respiratory syncytial virus implication in virally induced allergy. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 1988; 86: 112–116.
46. Oumouna M., Mapletoft J.W., Karvonen B.C. *et al.* Formulation with CpG oligodeoxynucleotides prevents induction of pulmonary immunopathology following priming with formalin-inactivated or commercial killed bovine respiratory syncytial virus vaccine. *J. Virol.* 2005; 79: 2024–2032.
47. Riedel F., Krause A., Slenczka W., Rieger C.H. Parainfluenza-3-virus infection enhances allergic sensitization in the guinea-pig. *Clin. Exp. Allergy* 1996; 26: 603–609.
48. Daghama A., Bramley A.M., Chan N.G. *et al.* Effect of respiratory syncytial virus on subsequent allergic sensitization to ovalbumin in guinea-pigs. *Eur. Respir. J.* 1999; 13: 976–982.
49. Dakhama A., Lee Y.M., Gelfand E.W. Virus-induced airway dysfunction: pathogenesis and biomechanisms. *Pediatr. Infect. Dis.* 2005; 24 (suppl. 11): S159–S169; discuss.: S166–S167.
50. Piedimonte G. Contribution of neuroimmune mechanisms to airway inflammation and remodeling during and after respiratory syncytial virus infection. *Pediatr. Infect. Dis.* 2003; 22 (suppl. 2): S66–S74; discuss.: S74–S75.
51. Baker G., Chetwin K., Hayward K. *et al.* The effect of nitric oxide on the permeability of nasal epithelial cells from healthy and asthmatic donors. *Med. Sci. Monit.* 2003; 9: BR276–BR282.
52. Madison K.C. Barrier function of the skin: "la raison d'être" of the epidermis. *J. Invest. Dermatol.* 2003; 121: 231–241.
53. Hata M., Torurqa Y., Takigawa M. *et al.* Assessment of epidermal barrier function by photoacoustic spectrometry in relation to its importance in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Lab. Invest.* 2002; 82: 1451–1461.
54. Strid J., Strobel S. Skin barrier dysfunction and systemic sensitization to allergens through the skin. *Curr. Drug Targets Inflamm. Allergy* 2005; 4: 531–541.
55. Berard F., Marty J.-P., Nicolas J.-F. Allergen penetration through the skin. *Eur. J. Dermatol.* 2003; 4: 324–330.
56. Inoue J., Yotsumoto S., Sakamoto T. *et al.* Changes in immune responses to mite antigen sensitized through barrier-disrupted skin with CpG-oligodeoxynucleotide in mice. *Biol. Pharm. Bull.* 2006; 29: 385–387.
57. Proksch E., Brasch J., Sterry W. Integrity of the permeability barrier regulates epidermal Langerhans cell density. *Br. J. Dermatol.* 1996; 134: 630–638.
58. Proksch E., Brasch J. Influence of epidermal permeability barrier disruption and Langerhans' cell density on allergic contact dermatitis. *Acta Dermato Venerol.* 1997; 77: 102–104.
59. Kondo H., Ichikawa Y., Imokawa G. Percutaneous sensitization with allergens through barrier-disrupted skin elicits a Th2-dominant cytokine response. *Eur. J. Immunol.* 1998; 28: 769–779.
60. Huss-Marp J., Eberlein-Konig B., Breuer K. *et al.* Influence of short-term exposure to airborne Der p 1 and volatile organic compounds on skin barrier function and dermal blood flow in patients with atopic eczema and healthy individuals. *Clin. Exp. Allergy* 2006; 36: 338–345.
61. Hachem J.P., Crumrine D., Fluhr J. *et al.* pH directly regulates epidermal permeability barrier homeostasis, and stratum corneum integrity/cohesion. *J. Invest. Dermatol.* 2003; 121: 345–353.
62. Jensen J.-M., Folster-Holst R., Baranowsky A. *et al.* Impaired sphingomyelinase activity and epidermal differentiation in atopic dermatitis. *J. Invest. Dermatol.* 2004; 122: 1423–1431.
63. Garg A., Chren M.M., Sands L.P. *et al.* Psychological stress perturbs epidermal permeability barrier homeostasis: implications for the pathogenesis of stress-associated skin disorders. *Arch. Dermatol.* 2001; 137: 78–82.

Поступила 23.03.06  
© Гуштин И.С., 2006  
УДК 616-056.3-092.18