

В.Б.Гервазиева, В.В.Сверановская, А.Ю.Конищева

Связь аллергических заболеваний с аутоиммунитетом

ФГБУ "НИИ вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова" РАМН: 105063, Москва, М. Казенный пер., 5а

V.B.Gervazieva, V.V.Sveranovskaya, A.Yu.Konishcheva

Relationships between allergic disease and autoimmunity

Key words: atopy, autoimmunity, autoantibodies, asthma, IgE-reactivity, Th- and Treg-cells.

Ключевые слова: атопия, аутоиммунитет, аутоантитела, астма, IgE-реактивность, Th- и Treg-клетки.

Аллергия и аутоиммунитет — это 2 феномена, которые проявляются в результате дисрегуляции иммунной системы. Ранее считалось, что механизмы их развития различны, однако в последние годы интенсивно изучается возможная связь между этими состояниями. Показано, что клинически диагностированные аллергические заболевания положительно ассоциированы с диагностикой аутоиммунных заболеваний (АИЗ) [1].

При рассмотрении некоторых ключевых элементов иммунной системы, вовлеченных в развитие иммунного ответа при аллергических и АИЗ, можно найти много общего. Так, при некоторых АИЗ (системная красная волчанка, аутоиммунный тиреоидит, рассеянный склероз) активно вовлекается иммуноглобулин (Ig) E-система иммунитета с повышенным синтезом общего IgE и специфических антител (АТ) IgE к аутоантигенам (ААГ) [2–4]. Отмечено также, что гиперреактивность бронхов и респираторные симптомы часто возникают у пациентов с такими АИЗ, как синдром Шегрена, ревматоидный артрит и системный склероз [5–7]. У таких больных гиперреактивность бронхов, по-видимому, является следствием структурных изменений и инфильтрации воспалительными клетками [8].

Ряд аллергических синдромов также сопровождается АИЗ. Показано, что хроническая рецидивирующая крапивница (ХРК), ранее считавшаяся идиопатической, в большинстве случаев является аутоиммунной [9]. Признание аутоиммунной природы ХРК основано на том, что внутрикожное введение аутологичной сыворотки (АСКТ) вызывало в месте введения образование папулы и гиперемии у 30–60 % больных, в то время как у большинства здоровых лиц такой реакции не возникало. Оказалось также, что АСКТ у больных ХРК вызывает реализацию гистамина из базофилов и тучных клеток кожи *in vitro* и что гистамин-реализующая активность, главным образом, связана с IgG-аутоантителами (ААТ) к высокоаффинному рецептору IgE (FcεR1) или к самому IgE. Возможности использования этих тестов в клинической практике для диагностики аутоиммунной ХРК тщательно проанализированы [10], а в позиционной статье ЕСААИ (2013) предложены

ее диагностические критерии. К последним относятся положительные биотесты *in vitro* (реализация гистамина из базофилов или экспрессия маркера CD203c активации базофилов), положительная АСКТ как доказательство дегрануляции тучных клеток *in vivo* и сосудистой проницаемости, а также иммунологическое тестирование специфичности IgG-ААТ к IgE или его рецептору [11].

Следует отметить, что положительная АСКТ была обнаружена у ≈ 50 % больных неаллергической бронхиальной астмой (НБА). Однако реализация гистамина из аутологичных базофилов и базофилов доноров в присутствии АСКТ была выявлена только у меньшинства из них [12, 13]. Положительная АСКТ у больных НБА может быть объяснена также наличием в циркуляции IgE-ААТ к другим ААГ, как это было показано при атопической бронхиальной астме (БА). Так, в отличие от здоровых лиц, у детей и взрослых с БА формируется IgE-аутореактивность к тканевым антигенам: кератину, коллагену 3-го и 4-го типов, эластину и миозину. При этом частота выявления повышенного содержания IgE-ААТ у больных БА тяжелого течения существенно выше, чем при легкой и средней степени тяжести заболевания [14].

Участие IgE-аутореактивности в патогенезе атопического дерматита, особенно у больных детей и взрослых с тяжелой кожной симптоматикой, было подтверждено уже > 10 лет назад [15–17]. В настоящее время показано, что ААГ *Ном s* 1–5 представляют только малую часть антигенов, распознаваемых при помощи IgE-аутореактивной сыворотки крови у больных атопическим дерматитом [18]. В частности, выделен и охарактеризован главный ААГ — LEDGF/DFS70, являющийся компонентом гиалиновых гранул кератиноцитов, к которому у больных атопическим дерматитом выявлены IgE- и IgG4-ААТ [19, 20]. Установлено, что содержание в АСКТ IgE-АТ к кератину и эластину у детей с тяжелым течением атопического дерматита достоверно выше, чем при легком течении, при этом выявлена прямая значимая корреляция между уровнем общего IgE и IgE-АТ к кератину при тяжелом течении данного заболевания [21]. Все это привело к пересмотру ранее описанных иммунологических механизмов раз-

вития атопического дерматита и утвердило IgE-аутореактивность одним из патогенетических факторов при атопических заболеваниях [22].

В АСКТ у больных ХПК были обнаружены IgE-ААТ не только к IgE-рецепторам, но и к антигенам щитовидной железы [23–25]. Более того, новый патомеханизм ХПК был представлен как аутоаллергическая активация тучных клеток мембранно-связанными IgE-ААТ к тиреоидной пероксидазе [26]. В свою очередь, IgE-аутореактивность к тиреоидной пероксидазе как проявление Th2-иммунного ответа установлена при аутоиммунной патологии щитовидной железы (болезни Хашимото и Грейвса) [27]. Представляет интерес также факт обнаружения существенной ассоциации выявления ААТ к тиреоидной пероксидазе у женщин с БА [28], что свидетельствует о высоком риске наличия скрытого аутоиммунного тиреоидита (относительный риск – 3,3; $p < 0,01$). Повышенный уровень антитиреоидных АТ был обнаружен и в сыворотке крови у детей с атопическим дерматитом и БА [29], следовательно, лица с аллергической патологией нуждаются в обязательном и раннем обследовании функции щитовидной железы [30].

БА представляет особый интерес в изучении связи между аллергией и аутоиммунитетом. Согласно классификации Рейкмана (1947), были идентифицированы 2 категории БА:

- *extrinsic*, или аллергическая БА, триггером которой является экспозиция экзогенных факторов, особенно аэроаллергенов, и которая, как правило, начинается в детском возрасте;
- *intrinsic* (внутренняя), или НБА, характерная для более старшего возраста и отличающаяся более тяжелым течением, при которой не удастся выявить экзогенную сенсibilизацию. Предполагается, что ее этиологический фактор должен находиться внутри организма больного и может быть связан с ААГ.

На протяжении нескольких десятков лет выявление циркулирующих ААТ было целью многих исследований аутоиммунных патологических механизмов БА. Так, имеется предположение, что причиной β -адренергической гипореактивности у больных аллергическим ринитом и БА являются ААТ против β -адренергических рецепторов. Были обнаружены также антинуклеарные и противолегочные АТ с высокой частотой у пациентов с НБА. Выявлены антинуклеарные АТ у 55 % больных аспириновой БА, у 39 % – атопической БА, 41 % – с НБА и у 11 % здоровых [13]. Похожие результаты получены в исследовании, в котором предполагается, что антинуклеарные АТ не играют прямой патогенетической роли при БА, а являются маркером дисрегуляции иммунной системы и сниженной эффективности Treg-клеток, ответственных за иммунный ответ на ААГ [12].

Кроме антинуклеарных, у больных БА были выявлены ААТ иной специфичности. Так, циркулирующие IgG ААТ, направленные против общего для тромбоцитов и культивированных эндотелиальных клеток 55-kDa-антигена, были обнаружены у 34

из 97 больных БА в исследовании *P.Lassalle et al.* [31]. Эти ААТ были выявлены в основном у пациентов с отрицательными кожными прик-тестами и при кортикостероид-зависимой БА, часто были ассоциированы с Т-клеточной реактивностью к тому же 55-kDa-антигену и коррелировали с тяжестью заболевания.

В одном из исследований у 43 % больных НБА и 11 % – атопической БА были обнаружены IgG-АТ к 49-kDa-антигену эпителиальных клеток бронхов, идентифицированному как цитокератин-18, а в дальнейшем показано наличие ассоциированного с тяжелой БА IgG-ответа к 52-kDa-ААГ эпителиальных клеток бронхов, идентичного 52-kD-антигену тромбоцитов и α -энолазе [32]. Определяемые в сыворотке крови у больных тяжелой БА IgG-ААТ к α -энолазе, как полагают, являются биологическим маркером тяжелой БА [33]. Предполагается также, что эти ААТ могут иметь отношение к воспалению и повреждению дыхательных путей.

Подтверждением этой гипотезы явились исследования иммунного ответа к легочным антигенам у больных БА, где были обнаружены ААТ IgG-, IgA- и IgM-изотипов к экстрацеллюлярному матричному белку коллагена V, эпидермальному ростовому фактору, экспрессированному в эпителии бронхов, базальной мембране и гладкой мускулатуре бронхов, рецептору активина A и α -катенину, белку межэпителиальной связи [34]. При этом было выявлено абсолютное доминирование IgG-АТ к коллагену V, особенно выраженное у больных с тяжелой БА, в то время как IgE-АТ к исследуемым антигенам не обнаружены. Однако ранее у пациентов, страдающих атопической БА (в сравнении с донорами крови без аллергии), были выявлены существенно повышенные уровни анти-IgE-АТ IgG-изотипа, наличием которых можно объяснить затруднения в выявлении IgE-АТ в сыворотке крови [35]. По-видимому, IgG-ААТ связывали IgE в комплексы, осуществляя иммунорегуляторную функцию.

Показано, что у детей и взрослых с БА, в отличие от здоровых лиц, формируется IgE-аутореактивность к кератину, коллагену 3-го и 4-го типов, эластину и миозину, т. е. к ААГ, входящим в состав цитоплазмы и межклеточного вещества тех структур бронхиального дерева, которые повреждаются в процессе хронического аллергического воспаления и ремоделирования при БА. Частота выявления повышенного уровня IgE-ААТ у больных тяжелой БА оказалась выше, чем при легкой и средней степени тяжести заболевания. Выраженность IgE-ответа ко всем исследуемым антигенам коррелировала с уровнем общего IgE, содержанием IL-4 и зависела от длительности течения БА. Кроме того, у больных БА было обнаружено повышенное содержание IgG4 ААТ к исследуемым тканевым антигенам, уровень и частота определения которых выше у детей, чем у взрослых пациентов, а также при БА легкой степени. Корреляционный анализ выявил обратную зависимость между содержанием IgE и IgG4-ААТ к тканевым антигенам и прямую связь между содержанием

IgG4-ААТ к кератину, миозину, коллагену 4-го типа и уровнем IL-10 у больных БА легкого и среднетяжелого течения. При этом у пациентов, принимающих ингаляционные кортикостероиды, отмечалось достоверное повышение содержания IgG4-ААТ к эластину, миозину и коллагену 3-го и 4-го типов, тогда как содержание IgE-АТ к данным ААГ снижалось [14].

Некоторые эпидемиологические и экспериментальные находки дают основание предполагать, что по существу иммунопатология аллергической и НБА не очень четко различается. Проводимые в последнее время исследования разных фенотипов БА, основанные на данных патофизиологии и иммуноморфологии (эозинофильное / нейтрофильное воспаление) и разграниченных по кластерам эндотипов со специфическим биологическим механизмом, лишены раз подтверждают комплексность и гетерогенность сложного синдрома БА [36, 37]. К одному из биологических механизмов БА можно отнести развитие аутоенсибилизации [38].

В эксперименте у мышей линии BALB/c, сенсибилизированных человеческим α -восходящим пептид-ассоциированным комплексом, идентифицированным как IgE-реактивный ААГ у больных с тяжелой формой атопии, после введения антигена развились немедленные кожные реакции и воспаление дыхательных путей, сопровождающееся эозинофильной и нейтрофильной инфильтрацией, гиперреактивностью бронхов и периваскулитом легочных вен [39]. В этом же исследовании показано, что сенсибилизация чужеродным антигеном, мимикрирующим собственный антиген, может вызвать аллергический иммунный ответ смешанного Th2- и Th1-типа, что связано с аутореактивностью. Сделано предположение, что иммунные механизмы, вызванные молекулярной мимикрией или являющиеся следствием хронических аллергических процессов, могут иметь отношение к постоянному аллергическому иммунному ответу даже в отсутствие экзогенных аллергенов и могут способствовать развитию аутоиммунного ответа.

Известно, что у аллергических больных устанавливается IgE-реактивность к широкому кругу ААГ, экспрессированных в гистогенетически разных типах клеток и тканей [40]. Показано, что в процессе воспаления и морфологической альтерации тканей клетки разрушаются и цитоплазматические белки поступают в циркуляцию, где соединяются со специфическими IgG- и IgE-ААТ. Кроме того, благодаря структурной гомологии многие растительные и человеческие белки могут перекрестно реагировать со специфическими АТ. Так, IgE-АТ к профилину (основному аллергену березы) связывают человеческий профилин. Последний вызывает реализацию гистамина из базофилов больных поллинозом. Перекрестная IgE-реактивность к человеческой марганцевой супероксиддисмутазе показана у больных с аллергией к грибам *Aspergillus fumigatus* [41].

Строгая связь между высоким уровнем общего IgE и БА, как аллергической, так и НБА, позволила выдвинуть гипотезу участия IgE-АТ в патомеханиз-

мах заболевания. Однако если роль опосредованной IgE-активации тучных клеток у больных аллергической БА известна, то до сих пор неясно, каким образом IgE и тучные клетки участвуют в развитии НБА. Предполагается, что при НБА специфический IgE продуцируется к некоторым экзогенным или эндогенным антигенам, но не к аэроаллергенам [42]. Показано, что одним из экзогенных антигенов является энтеротоксин *Staphylococcus aureus*, что не исключает участие и других бактериальных, грибковых и вирусных антигенов [43]. Ранее была продемонстрирована продукция специфического IgE к респираторному синцитиальному вирусу и, возможно, именно такой механизм действует при обострениях БА, вызванных вирусной инфекцией. Продукция вирусоспецифического IgE, наряду с повреждением эпителия, полиморфно-ядерным воспалением и повышенной реализацией медиаторов, может быть ответственной за эксацербацию БА [44, 45]. В последние годы также большое внимание уделяется роли микоплазменной и хламидийной инфекций при БА. Так, установлена связь НБА у взрослых с наличием инфекции *Chlamydia pneumoniae* [46, 47]. Данные по изучению воздействия *Mycoplasma pneumoniae* на эпителиальные клетки респираторного тракта *in vitro* свидетельствуют о том, что она обладает цитотоксической и цитоингибирующей активностью и весьма агрессивна. Снижение функции мерцательного эпителия сохраняется в течение 1–3 лет после перенесенной микоплазменной инфекции. Повреждение мерцательного эпителия и других клеток респираторного тракта способствует проникновению ингаляционных аллергенов и токсических веществ, формированию смешанной инфекции, в частности, микоплазменно-хламидийной и микоплазменно-вирусной [48]. В этой связи классификация П.К. Булатова и А.Д. Адо, разделяющая БА на атопическую и инфекционно-аллергическую, приобретает новое значение.

Следует отметить, что больные БА начало своей болезни часто связывают с предшествующим гриппоподобным заболеванием. Это позволяет предположить, что НБА может явиться следствием аутоиммунных (аутоаллергических) реакций, триггером которых выступает инфекционный агент через механизм молекулярной мимикрии [49]. Согласно гипотезе, подобный механизм задействован и при других аутоиммунных нарушениях, при которых экспозиция инфекционному агенту вызывает аутоиммунный ответ у генетически предрасположенных субъектов. Воспаление дыхательных путей и их повреждение у пациентов с НБА может быть обеспечено клеточноопосредованной цитотоксичностью и / или прямым действием ААТ, как это случается при большинстве расстройств, признаваемых как АИЗ.

Взаимоотношения аллергии и аутоиммунитета еще недостаточно исследованы, однако ясно, что оба эти феномена характеризуются локализованным воспалением с альтерацией и ремоделированием тканей в органе-мишени. Известно, что человек рождается с Th2-направленным иммунным ответом. Ранняя экспозиция микробным патогенам репро-

граммирует иммунную систему в направлении Th1-ответа, осуществляющего противомикробный, прежде всего, противовирусный иммунитет.

Гигиеническая теория объясняет, что у детей, рожденных в относительно стерильной среде, т. е. в условиях "западного стиля жизни", иммунная система не подвергается репрограммированию и экспозиция экзоаллергенам может вызвать в последующем развитие аллергии. Существует обратная корреляция между уровнем эндотоксина в домашней пыли и развитием сенсибилизации к аллергенам [50]. Главная роль эндотоксина заключается в стимуляции макрофагов и антигенпрезентирующих клеток к продукции IL-12. Другие микробы (микобактерии, лактобациллы) также могут стимулировать антигенпрезентирующие клетки через *Toll*-подобные рецепторы к синтезу IL-12. В процессе пролиферации и дифференцировки наивных CD4⁺ Th0-клеток существенную роль играют цитокины, прежде всего IL-2 — основной ростовой фактор этих клеток. IL-4 направляет дифференцировку в сторону Th2, а IL-12 влияет на дифференцировку Th1-клеток.

Ключевую роль в дифференцировке Th0 и формировании фенотипа Т-клеток играют транскрипционные факторы. Так, GATA3 вовлекается в развитие популяции Th2, индуцирует экспрессию генов цитокинов IL-5, IL-13, супрессирует развитие Th1-клеток путем подавления экспрессии рецептора IL-12R, что затрудняет передифференцировку Th2-клеток в Th1. Транскрипционный фактор c-Maf контролирует локус гена IL-4 и синтез IL-4. Именно эти цитокины обеспечивают синтез IgE и привлекают эозинофилы — основные маркеры атопии.

С другой стороны, транскрипционный фактор T-bet контролирует формирование Th1-фенотипа, продукцию IFN- γ и экспрессию IL-12 β_2 -рецептора. В дифференцировке Th1 участвуют еще несколько факторов — ERM, IRF1-4. IFN- γ усиливает экспрессию T-bet, в то же время экспрессия IFN- γ зависит от T-bet. Положительная обратная связь обеспечивает стабилизацию фенотипа Th1-клеток. Дендритные клетки, обработанные липополисахаридом (ЛПС), положительно регулируют соотношение T-bet / GATA3 в наивных Th0-клетках, поскольку обеспечивают более управляемый Th1-иммунный ответ. Были описаны измененные или несбалансированные соотношения T-bet / GATA3 с низким уровнем T-bet и высоким — GATA3 у пациентов с БА. Повышение соотношения T-bet / GATA3 под влиянием ЛПС-содержащих бактерий, в т. ч. лактобактерий, может быть одним из механизмов защиты от аллергии в негигиенических условиях окружающей среды и подтверждает гипотезу об отсутствии иммунного отклонения, предложенную *S. Romagnani* как объяснение гигиенической теории [51, 52].

Парадигма Th1/Th2 иммунного ответа была основана на его поляризации в раннем детстве и этим феноменом пытались объяснить превалирование аллергических заболеваний в гигиенически чистом окружении ребенка. В более зрелом возрасте не происходит столь драматического разделения клеточ-

ных популяций под влиянием микробных стимулов, поскольку все наивные Th0-клетки уже примированы общими антигенами.

В соответствии с Th1/Th2-парадигмой, аллергия и АИЗ должны взаимно исключать друг друга на индивидуальном уровне. Так, установлено снижение частоты аллергических проявлений у детей с диабетом 1-го типа [53]. В одном из эпидемиологических исследований показано, что БА влияет на частоту основных аутоиммунных расстройств у призывников и ее наличие защищает от развития АИЗ [54]. Однако на популяционном уровне выявлена ассоциация между БА и сахарным диабетом 1-го типа, ревматоидным артритом и целиакией [55]. В ряде эпидемиологических и экспериментальных исследований не обнаружено четкой дихотомии между аллергией и аутоиммунными нарушениями [1, 13], и это поставило под сомнение классическую гипотезу Th1/Th2-поляризованного иммунного ответа.

К диалогу 2-клеточных популяций подключена другая группа регуляторных Т-клеток: nTreg \rightarrow aTreg \rightarrow Th3, способных подавить Th1- и Th2-ответы. Из нескольких подгрупп Treg-клеток хорошо охарактеризованы т. н. естественные nTreg, происходящие из тимуса, с фенотипом CD4⁺CD25⁺ и транскрипционным фактором Foxp3. Они играют главную роль в модулировании активности против собственных антигенов, вызывая деструкцию аутореактивных Т-клеток с помощью прямого клеточного контакта [56]. Treg могут супрессировать не только Т-клетки, но и созревание дендритных клеток, нормальных киллеров и образование АТ. Таким образом, nTreg играют в основном защитную роль при АИЗ.

Популяция Treg, выделенная из периферических клеток памяти с фенотипом CD4⁺CD25^{high}, была названа адаптивными (aTreg), или индуцибельными (iTreg) клетками. Одним из типов iTreg являются Tr1-клетки, продуцирующие противовоспалительный цитокин IL-10. Еще 1-й тип регуляторных клеток Th3, локализованных в слизистых оболочках, обеспечивает толерантность к пищевым белкам и комменсальной микрофлоре. Все субпопуляции Treg-клеток требуют для своего развития трансформирующий фактор роста TGF- β и осуществляют супрессию аллергических и аутоиммунных реакций [57]. Развитие аллергических или АИЗ можно рассматривать как следствие недостаточной функции этих регуляторных клеток.

Оказалось, что превалирование IL-6 в микроокружении клеток иммунной системы при синергичном действии IL-1, IL-21, IL-23 может перенаправить поляризацию CD4⁺ Т-клеток через трансформационный фактор ROR γ и STAT3 в сторону генерации исключительно провоспалительных Th17-клеток, ответственных за тканевое повреждение [58]. Ключевой цитокин этих клеток IL-17(A-F) стимулирует продукцию провоспалительных цитокинов TNF- α , IL-1 β , IL-6 и хемокинов CXCL1, 2, 8, действуя на разные типы клеток. Было показано, что у лиц с БА значительно повышен уровень мРНК IL-17A в мокроте. IL-17 участвует в развитии аллергениндуцированной

гиперреактивности бронхов, активируя тучные клетки с выделением провоспалительных цитокинов, $\text{TNF-}\alpha$, IL-6 , которые поддерживают воспаление в верхних дыхательных путях при БА, а также стимулирует ремоделирование легочной ткани [59]. IL-17 осуществляет дополнительную иммунорегуляторную функцию и может влиять на выраженность и степень тяжести воспаления в органе-мишени. Определение фенотипа и функциональных особенностей Th17 -клеток заставило иммунологов пересмотреть фундаментальные основы аутоиммунитета, где на протяжении > 20 лет главенствующая роль в тканевом повреждении отводилась клеткам Th1 -типа.

На основании полученных в последние годы новых данных о Treg- и Th17 -клетках японским исследователем *H.Saito* (2009) [60] для анализа патогенеза различных иммунологических заболеваний предложена модель "балансирующего квадрата" (см. рисунок).

Согласно этой модели, баланс иммунной системы обеспечивается 4 типами Т-клеток (Th1 , Th2 , Th17 и Treg), которые находятся в антагонистическом взаимодействии. Продуцируемый антигенпрезентирующими клетками цитокин IL-12 , необходимый для дифференцировки популяции Th1 -клеток, подавляется развитием Th2 , а цитокин последних IL-4 блокирует развитие Th1 . Цитокин Th1 -клеток $\text{IFN-}\gamma$ блокирует активность Th17 , тогда как аутологичные Treg подавляют путем прямого контакта только Th1 и Th2 .

Аутоиммунные нарушения связаны с повышенной активностью Th17 -клеток и дефектом функции nTreg . Аллергические заболевания вызваны неконтролируемым Th2 -иммунным ответом на внешние аллергены. При atopических нарушениях снижена функция $\text{FoxP3}^+\text{CD4}^+$ Т-клеток, что, как правило, связано с повышенной активностью Th17 -клеток. Цитокином этих клеток IL-17 усиливается выделение провоспалительных цитокинов резидентными клетками в очаге воспаления и обостряются аллергические и аутоиммунные реакции. Показано также,

что у больных с выраженной клинической симптоматикой аллергии содержание $\text{FoxP3}^+\text{CD4}^+$ Т-клеток ниже, чем при atopических бессимптомных нарушениях при одинаковом содержании общего IgE , $\text{IFN-}\gamma$ и числа эозинофилов [60].

Однако данная остроумная модель не может считаться окончательной в свете последних сообщений об удивительной роли новой популяции хелперных CD4 -клеток — Th9 , которыми в поляризующем коктейле IL-4 и $\text{TGF-}\beta$ продуцируется IL-9 . Эта популяция Th -клеток интересна тем, что при помощи продуцируемого ею IL-9 по своим иммунобиологическим функциям можно дополнить понимание взаимоотношения между аутоиммунными и аллергическими процессами. Обнаружено, что IL-9 играет важную роль в иммунном ответе против гельминтов (физиологическая функция, подобная функции IgE), участвует в патогенном процессе путем стимулирования пролиферации и накопления тучных клеток, а также лейкоцитов в пораженной ткани, особенно в дыхательных путях и слизистой желудочно-кишечного тракта. Кроме того, IL-9 способствует развитию (или даже является посредником) аутоиммунной патологии. Показано также, что Th9 -клетки могут продуцировать IL-10 , что объясняет их способность регулировать выраженность аутоиммунного ответа усилением функции Foxp3^+ nTreg -клеток и подавлением активности Th17 -клеток [61].

Заключение

В приведенных исследованиях продемонстрирована общность сложных механизмов в иммунопатогенезе аллергических (атопических) и АИЗ. При обоих типах этих нарушений происходит срыв иммунологической толерантности к внешним экзоаллергенам и собственным антигенам, обусловленный aberrантной функциональной активностью регуляторных Т-клеток. Соотношения клеточных популяций, различных цитокинов и изотипов АТ определяется формированием воспаления и клинических проявлений каждой из патологий. Расширению понимания патогенеза столь сложных заболеваний будут способствовать дальнейшие исследования вновь открываемых клеточных популяций и молекулярных механизмов в иммунном ответе, что в свою очередь позволит решить проблему их эффективной терапии.

Литература

1. Sheikh A., Smeeth L., Hubbard R. There is no evidence of an inverse relationship between Th2 -mediated atopy and Th1 -mediated autoimmune disorders: lack of support for the hygiene hypothesis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 111 (1): 131–135.
2. Guo J., Rapoport B., McLachlan S.M. Thyroid peroxidase autoantibodies of IgE class in Thyroid autoimmunity. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1997; 82 (2): 157–162.
3. Воробьева Н.Л., Гервасиева В.Б. Соотношение Th1 и Th2 -опосредованного иммунного ответа у детей с вирусными энцефалитами. *Russ. J. Immunol.* 2001; 6 (4): 383–392.

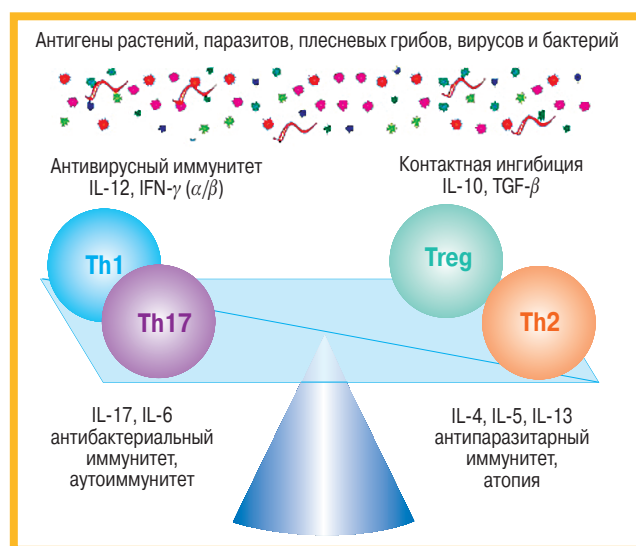


Рисунок. Модель "балансирующего квадрата" [60]

4. Демкина В.А., Воробьева Н.Л., Шабалина С.В., Гervазиева В.Б. Современные аспекты проблемы вирусных энцефалитов. Сообщение 1. Развитие аутоиммунного демиелинизирующего процесса в ЦНС при вирусных энцефалитах. Инфекц. бол. 2005; 3 (2): 66–70.
5. Potena A., La Corte R., Fabbri L.M. et al. Increased bronchial responsiveness in primary and secondary Sjogren's syndrome. Eur. Respir. J. 1990; 3 (5): 548–553.
6. Hassan W.U., Keaney N.P., Hollan C.D., Kelly C.A. Bronchial reactivity and airflow obstruction in rheumatoid arthritis. Ann. Rheum. Dis. 1994; 53 (8): 511–514.
7. La Corte R., Bajocchi G., Potena A. et al. Bronchial hyperreactivity in systemic sclerosis patients: influence of associated Sjogren's syndrome. Ann. Rheum. Dis. 1995; 54 (8): 636–639.
8. Amin K., Ludviksdottir D., Janson C. et al. Bronchial hyperresponsiveness. Inflammation and structural changes in the airways of patients with primary Sjogren's syndrome. Respir. Med. 2001; 95 (11): 904–910.
9. Greaves M.W. Chronic urticaria. J. Allergy Clin. Immunol. 2000; 105 (4): 664–672.
10. Stitt J.M., Dreskin S.C. Urticaria and autoimmunity: where are we now? Curr. Allergy Asthma Rep. 2013; 13 (5): 555–562. DOI 10.1007/s 11882-013-0366-8
11. Konstantinou G.N., Asero R., Ferrer M. et al. EAACI task-force position paper: evidence for autoimmune urticaria and proposal for defining diagnostic criteria. Allergy 2013; 68 (1): 27–36.
12. Comi A.L., Tedeschi A., Lorini M., Miadonna A. Novel clinical and serological aspects in non-allergic asthma. Respir. Med. 2007; 101 (12): 2526–2533.
13. Tedeschi A., Asero R. Asthma and autoimmunity: a complex but intriguing relation. Expert Rev. Clin. Immunol. 2008; 4 (6): 767–776.
14. Konischeva A.Y., Gervazieva V.B. Autoantibodies and cytokines in bronchial asthma. In: International Proceeding WCA. Monaco: Mediamond, 2008. 163–167.
15. Valenta R., Maurer D., Steiner R. et al. Immunoglobulin E response to human proteins in atopic patients. J. Invest. Dermatol. 1996; 107: 203–208.
16. Natter S., Seiberler S., Hufnagl P. et al. Isolation of cDNA clones coding for IgE autoantigens with serum IgE from atopic dermatitis patients. FASEB J. 1998; 12: 1559–1569.
17. Seiberler S., Natter S., Hufnagl P. et al. Characterization of IgE-reactive autoantigens in atopic dermatitis. 2. A pilot study on IgE versus IgG subclass response and seasonal variation of IgE autoreactivity. Int. Arch. Allergy Immunol. 1999; 120 (2): 117–125.
18. Altrichter S., Kriehuber E., Moser J. et al. Serum IgE autoantibodies target keratinocytes in patients with atopic dermatitis. J. Invest. Dermatol. 2008; 128: 2232–2239.
19. Sugiura K., Muro Y., Nishizawa Y. et al. LEDGF/DFS70, a major autoantigen of atopic dermatitis, is a component of keratohyalin granules. J. Invest. Dermatol. 2007; 127 (1): 75–80.
20. Watanabe K., Muro Y., Sugiura K., Tomita Y. IgE and IgG(4) autoantibodies against DFS70/LEDGF in atopic dermatitis. Autoimmunity 2011; 44 (6): 511–519.
21. Самойликов П.Б., Гervазиева В.Б., Кожевников С.А. IgE- и IgG-аутореактивность у детей с atopическим дерматитом. Рос. вестн. перинатол. и педиатр. 2012; 1: 97–102.
22. Bieber T., Novak N. New concepts of atopic dermatitis. From non-IgE-mediated via IgE-mediated to autoimmune inflammation. Allergy Clin. Immunol. Int. J. World Allergy Org. 2005; 17: 26–29.
23. Bar-Sela S., Reshef T., Mekori Y.A. IgE antithyroid microsomal antibodies in patient with chronic urticaria. J. Allergy Clin. Immunol. 1999; 103: 1216–1217.
24. Sibgatulina N.A., Kuz'mina N.S., Rakhmatullina N.M., Gervazieva V.B. Autoantibodies to thyroid gland antigens in chronic relapsing urticaria. Zh. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol. 2002; 5: 69–71.
25. Tedeschi A., Lorini M., Asero R. Anti-thyroid peroxidase IgE in patients with chronic urticaria. J. Allergy Clin. Immunol. 2001; 108 (3): 467–468.
26. Altrichter S., Peter H.-J., Pisarevskaja D. et al. IgE mediated autoallergy against thyroid peroxidase – A novel pathomechanism of chronic spontaneous urticaria? PLoS One. 2011; 6 (4): e14794.
27. Concha L.B., Chang C.C., Szema A.M. et al. IgE antithyroid antibodies in patients with Hashimoto's disease and chronic urticaria. Allergy Asthma Proc. 2004; 25 (5): 293–296.
28. Fekri M.S., Shokoochi M., Gozashti M.-H. et al. Association between anti-thyroid peroxidase antibody and asthma in women. Iran J. Allergy Asthma Immunol. 2012; 11 (3): 241–245.
29. Pedulla M., Miraglia Del Giudice M., Fierro V. et al. Atopy as a risk factor for thyroid autoimmunity in children. J. Biol. Regul. Homeost. Agents 2012; 26 (Suppl. 1): 9–14.
30. Pedulla M., Papacchiolo V., Alfano R., Ruocco E. Atopy as a risk factor for thyroid autoimmunity in children affected with atopic dermatitis. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2013; doi: 10.1111/jdv.12281.
31. Lassalle P., Delneste Y., Gosset P. et al. T and B cell response to a 55-kDa endothelial cell-derived antigen in severe asthma. Eur. J. Immunol. 1993; 23 (4): 796–803.
32. Nahm D.-H., Lee Y.E., Yim E.-J. et al. Identification of cytokeratin 18 as a bronchial epithelial autoantigen associated with nonallergic asthma. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002; 165: 1536–1539.
33. Nahm D.-H., Lee Y.E., Shin J.-Y. et al. Identification of α -enolase as an autoantigen associated with severe asthma. J. Allergy Clin. Immunol. 2006; 118: 376–381.
34. Liu M., Subramanian V., Christie Ch. et al. Immune responses to self-antigens in asthma patients: Clinical and immune-pathological implications. Hum. Immunol. 2012; 73 (5): 511–516.
35. Inganas M., Johansson S.G., Bennich H. Anti-IgE antibodies in human serum: occurrence and specificity. Int. Arch. Allergy Appl. Immunol. 1981; 65 (1): 51–61.
36. Lotvall J., Akdis C.A., Bacharier L.B. et al. Asthma endotypes: A new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. J. Allergy Clin. Immunol. 2011; 127 (2): 355–360.
37. Wenzel S. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. Nature Med. 2012; 18 (5): 716–725.
38. Garn H., Mittermann I., Valenta R., Renz H. Autosensitization as a pathomechanism in asthma. Ann. N.Y. Acad. Sci. 2007; 1107: 417–425.
39. Bunder R., Mittermann I., Herz U. et al. Induction of autoallergy with an environmental allergen mimicking a self protein in a murine model of experimental allergic asthma. J. Allergy Clin. Immunol. 2004; 114: 422–428.
40. Seiberler S., Bugajska-Schretter A., Hufnagl P. et al. Characterization of IgE-reactive autoantigens in atopic dermatitis. 1. Subcellular distribution and tissue-specific expression. Int. Arch. Allergy Immunol. 1999; 120 (2): 108–116.
41. Cramer R., Faith A., Hemmann S. et al. Humoral and cell-mediated autoimmunity in allergy to *Aspergillus fumigatus*. J. Exp. Med. 1996; 184: 265–270.

42. Jayaratnam A., Corrigan C.J., Lee T.H. The continuing enigma of non-atopic asthma. Clin. Exp. Allergy 2005; 35 (7): 835–837.
43. Bachert C., Gevaert P., van Cauwenberge P. Staphylococcus aureus enterotoxins: a key in airway disease? Allergy 2002; 57 (6): 480–487.
44. Штерншис Ю.А., Самойликов П.В., Червинская Т.А., Гервазиева В.Б. Влияние вирусных инфекций на уровень общего IgE при бронхиальной астме и атопическом дерматите. Рос. аллергол. журн. 2004; 3: 32–36.
45. Штерншис Ю.А., Лизогуб Н.В., Кривицкая В.З., Гервазиева В.Б. Острые респираторно-вирусные инфекции и бронхиальная астма. Инфекц. бол. 2006; 4 (3): 18–21.
46. Чучалин А.Г., Оспельникова Т.П., Осипова Г.Л. и др. Роль респираторных инфекций в обострениях бронхиальной астмы. Пульмонология 2007; 5: 14–18.
47. Ten Brinke A., van Dissel J.T., Sterk P.J. et al. Persistent airflow limitation in adult-onset nonatopic asthma is associated with serologic evidence of Chlamydia pneumoniae infection. J. Allergy Clin. Immunol. 2001; 107 (3): 449–454.
48. Раковская И.В., Горина Л.Г., Утюшева М.Г. и др. Инфицированность микоплазмами детей, больных бронхиальной астмой. Журн. микробиол. 2006; 4: 78–81.
49. Atassi M.Z., Casali P. Molecular mechanisms of autoimmunity. Autoimmunity 2008; 41 (2): 123–132.
50. Braun-Fahrlander C., Riedler J., Herz U. et al. Environmental exposure to endotoxin and its relation to asthma in school-age children. N. Engl. J. Med. 2002; 347: 869–877.
51. Romagnani S. The increased prevalence of allergy and the hygiene hypothesis: missing immune deviation, reduced immune suppression, or both? Immunology. 2004; 112: 352–363.
52. Romagnani S. Coming back to a missing immune deviation as the main explanatory mechanism for the hygiene hypothesis. J. Allergy Clin. Immunol. 2007; 119: 1511–1513.
53. Caffarelli C., Cavagni G., Pierdomenico R. et al. Coexistence of IgE-mediated allergy and Type 1 diabetes in childhood. Int. Arch. Allergy Immunol. 2004; 134 (4): 288–294.
54. Tirosh A., Mandel D., Mimouni F.B. et al. Autoimmune diseases in asthma. Ann. Intern. Med. 2006; 144 (12): 877–883.
55. Kero J., Gissler M., Hemminki E., Isolauri E. Could Th1 and Th2 diseases coexist? Evaluation of asthma incidence in children with celiac disease, Type 1 diabetes, or rheumatoid arthritis: a register study. J. Allergy Clin. Immunol. 2001; 108 (5): 781–783.
56. Sakaguchi S., Yamaguchi T., Nomura T., Ono M. Regulatory T cells and immune tolerance. Cell 2008; 133: 775–787.
57. Roncarolo M.G., Gregori S., Battaglia M. et al. Interleukin-10-secreting type 1 regulatory T cells in rodent and humans. Immunol. Rev. 2006; 212: 28–50.
58. Steinman L. A brief history of TH17, the first major revision in the TH1/TH2 hypothesis of cell-mediated tissue damage. Nature Med. 2007; 13: 139–145.
59. Alcorn J.F., Crowe Ch.R., Kolls J.K. Th17 cells in Asthma and COPD. Ann. Rev. Physiol. 2010; 72: 495–516.
60. Saito H. Essentials for starting a pediatric clinical study (2): Role of environment and immunity in the development of childhood allergic and immunologic disorders. J. Toxicol. Sci. 2009; 34 (Suppl. 2): S313–S319.
61. Tan C., Gery I. The unique features of Th9 cells and their products. Crit. Rev. Immunol. 2012; 32 (1): 1–10.

Информация об авторах

Гервазиева Валентина Борисовна – д. м. н., профессор, зав. отделом аллергологии ФГБУ "НИИ вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова" РАМН; тел. / факс: (495) 917-20-26; e-mail: vbger@mail.ru
 Сверановская Валерия Вениаминовна – к. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории аллергодиагностики ФГБУ "НИИ вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова" РАМН; тел.: (495) 917-20-26; e-mail: svervv@rambler.ru
 Конищева Анна Юрьевна – к. м. н., ст. научный сотрудник лаборатории аллергодиагностики ФГБУ "НИИ вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова" РАМН тел.: (495) 917-20-26; e-mail: ankon81@list.ru

Поступила 19.12.13
 © Коллектив авторов, 2013
 УДК 616-056.3-092:612.017.1