

# ВАРИАНТЫ ИНТРАИММУННОЙ ДИСРЕГУЛЯЦИИ И ИХ ИСХОДЫ

Сизякина Л.П., Андреева И.И.

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет», г. Ростов-на-Дону.

## THE VARIANTS OF THE INTRAIMMUNE DYSREGULATION AND THEIR RESULTS

Sizyakina L.P., Andreeva I.I.

State Medical University, Rostov-on-Don.

**Ф**ункционирование иммунной системы обеспечено скоординированностью процессов её активации и супрессии за счёт интраиммунной регуляции. Механизмы регуляции иммунного ответа индуцируются одновременно с запуском эффекторных реакций, дисбаланс этих процессов может лежать в основе нарушения иммунного реагирования и развития разных клинических вариантов иммунопатологии [1,2,3,4]. В литературе накоплен большой фактический материал о роли различных факторов, обеспечивающих направленность и силу иммунного ответа, однако остаются неясными механизмы нарушения скоординированности активации и супрессии, нет чётких представлений об уровне его формирования в зависимости от этапа иммуногенеза [5,6,7,8].

**Цель исследования.** Выявление дисрегуляторных механизмов формирования аутоиммунного и инфекционного фенотипов иммунной недостаточности.

**Материалы и методы.** Обследовано 50 пациентов в динамике прогрессии ВИЧ-инфекции и 89 больных рассеянным склерозом (РС) в стадии активации и полной клинической ремиссии. Контрольную группу составили 40 практически здоровых доноров крови. Методом проточной лазерной цитофлуориметрии с использованием цитометра Cytomics FC 500 (BeckmanCoulter) и моноклональных антител производства Beckman Coulter, eBioscience исследовали субпопуляционный состав, а также экспрессию активационных (CD25, HLADR) рецепторов, внутриклеточное содержание сигнальных и эффекторных фак-

торов (Foxp3, ИФН- $\gamma$ , ИЛ-4) лимфоцитов периферической крови. Результаты представлены в виде процента позитивных клеток (Mean  $\pm$  SD). Оценка пролиферативной способности Т-клеток осуществлялась с использованием РБТЛ с радиометрическим учётом на  $\beta$ -счетчике БЕТА-2. Результаты выражали в импульсах в минуту (имп/мин) и рассчитывали индекс стимуляции (ИС) – отношение включения метки в присутствии и при отсутствии митогена (ФГА). Определение относительной аффинности антител IgG к антигенам ВИЧ проводили на основании методики R. W. Luxton, E. J. Thompson [9] с расчётом коэффициента снижения аффинности (КСaf.). Содержание в сыворотке крови цитокинов (ИФН- $\gamma$ , ИЛ-4) определяли методом иммуноферментного анализа с применением тест-систем производства ЗАО «Вектор-Бест. Полученные данные были интерпретированы исходя из патогенетического принципа оценки иммунной системы [10]. При анализе особенностей иммуногенеза характеризовали этапы распознавания, активации, пролиферации, регуляции и реализации эффекта. Статистическую обработку данных проводили при помощи пакета программ Statistica 7.0.

**Результаты.** Выявлено, что у инфицированных ВИЧ в терминальной стадии приобретенного вторичного иммунодефицита при снижении как общего числа CD4+-лимфоцитов (6,60 $\pm$ 0,85%, в контроле 41,92 $\pm$ 0,35%), так и количества наивных Т-клеток, обеспечивающих первичное распознавание антигена (1,4 $\pm$ 0,7%, в контроле 29,2 $\pm$ 6,1%), увеличено количество периферических CD4+Foxp3+Т-лимфоцитов до

2,7±0,3% (в контроле 1,3±0,3%). Наиболее отчетливо этот факт документирует показатель, отражающий долю Treg в общем пуле CD4+Т-клеток, который составляет 40,9±1,8% (в контроле 3,25±1,6%). При этом пролиферативная способность Т-лимфоцитов существенно угнетена (ИС РБТЛ 9,60±3,30 у.е., в контроле 63,60±0,87у.е.), хотя экспрессия маркеров ранней (CD3+CD25+ 3,01±0,50%) и поздней активации (CD3+HLADR+ 10,38±1,33%) превышает параметры контрольных значений (2,15±0,17% и 8,04±0,14% соответственно). В гуморальном звене выявляется гипериммуноглобулинемия при снижении на 67,9±6,9% способности связывать специфический антиген, что подтверждено значением коэффициента снижения аффинности анти-ВИЧ IgG антител. Кроме того, регистрируется гиперцитокинемия оппозитных цитокинов (ИЛ-4 69,60±21,75 пг/мл, в контроле 1,90±0,20 пг/мл; ИФН-γ 53,49±23,03 пг/мл, в контроле 6,2±3,3 пг/мл). Таким образом, в условиях сформировавшегося вторичного иммунодефицитного состояния, опосредованного инфицированием ВИЧ, существенно нарушены процессы согласованности активации и супрессии с вовлечением иммунорегуляторных механизмов, связанных с усилением негативной регуляции.

У больных с РС в период клинической манифестации в циркуляции увеличено количество Т-лимфоцитов, экспрессирующих маркеры ранней (CD3+CD25+ 2,77±0,24%) и поздней (CD3+HLADR+ 9,49±0,51%) активации при усилении пролиферативных свойств, что демонстрирует ИС РБТЛ на Т-клеточный митоген (72,12±1,97 у.е.). CD4+-субпопуляция характеризуется увеличением абсолютного количества CD4+CD45RA+наивных клеток (40,9±2,55%), снижением как общего количества CD4+CD25+Foxp3+-регуляторных лимфоцитов (0,42±0,02%), так и их доли в общей популяции CD4+-Т-клеток (0,97±0,03%). В гуморальном звене выявлено увеличение количества зрелых В-лимфоцитов (9,36±0,46%, в контроле 6,20±0,24%) и продукции IgM (1,57±0,04 г/л, в контроле 1,1±0,1 г/л). Изменения цитокинового спектра сыворотки крови проявляются увеличением содержания ИФН-γ (38,37±16,91 пг/мл) и, как следствие, изменением коэффициента соотношения иммунорегуляторных цитокинов в сторону клеточно-опосредованных процессов:

ИФН-γ/ИЛ-4 45,14±8,72 (в контроле 3,3±1,5).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о доминировании активационных процессов иммунного реагирования, которые поддерживаются в том числе ослаблением Т-клеточной негативной иммунорегуляции.

Сопоставляя полученные данные можно резюмировать, что различная клиническая манифестация иммуноопосредованной патологии ассоциирована с разными механизмами нарушения интраиммунной регуляции. Угнетение процессов распознавания и пролиферации при усилении негативной регуляции приводит к формированию иммунопатологии с превалированием инфекционного варианта иммунной недостаточности. При активации распознавания, усилении пролиферативных свойств лимфоцитов и ослаблении иммунорегуляторной Т-супрессии процессы интраиммунной дисрегуляции способствуют развитию аутоиммунного фенотипа иммуноопосредованной патологии.

#### ЛИТЕРАТУРА:

1. Ильина Н.И. Клиническая иммунология и иммуноопосредованные воспалительные заболевания / Н.И. Ильина // Рос.аллергол. журн. – 2010. – № 2. – С. 54-58.
2. Борисов, А.Г. Заболеваемость, связанная с нарушениями функции иммунной системы (на примере Красноярского края) / А.Г. Борисов, А.А. Савченко, В.К. Соколовская // Здравоохранение РФ. – 2014. – Т. 58, № 6. – С. 38-41.
3. Козлов, В.А. Практические аспекты диагностики и лечения иммунных нарушений: руководство для врачей / В.А. Козлов, А.Г. Борисов, С.В. Смирнова [и др.]. – Новосибирск: Наука, 2009. – 274 с.
4. Depont, F. Interventions to Improve Adherence in Patients with Immune-Mediated Inflammatory Disorders: A Systematic Review Published / F. Depont, F. Berenbaum, J. Filippi [et al.] // PLoS One. – 2015. – Vol. 10, N 12. – Article e0145076. – doi: 10.1371/journal.pone.0145076.
5. Хаитов, Р.М. Вклад Александра Александровича Ярилина в развитие современной иммунологии / Р.М. Хаитов, В.М. Манько // Иммунология. – 2014. – Т. 35, № 4. – С. 172-190.
6. Пашнина, И.А. Регуляторные Т-клетки у детей с аутоиммунными заболеваниями / И.А. Пашнина // Мед.иммунология. – 2014. – Т. 16, № 4. – С. 363-350.
7. Сизякина, Л.П. Патогенетические аспекты формирования несостоятельности иммунной системы в динамике ВИЧ-инфекции / Л.П. Сизякина, И.И. Андреева // Иммунология. – 2016. – Т. 37, № 5. – С. 228-232.
8. Henderson, J.G. CD5 Instructs Extrathymic Regulatory T Cell Development in Response to Self and Tolerizing Antigens / J.G. Henderson, A. Opejin, A. Jones [et al.] // Immunity. – 2015. – Vol. 42, N 3. – P. 471-483
9. Luxton, R.W. A study of immunoglobulin G in the cerebrospinal fluid of 1007 patients with suspected neurological disease using isoelectric focusing and the

Log IgG-Index. A comparison and diagnostic applications / R.W. Luxton, E.J. Thompson // Brain. – 1990. – 113, Pt 5. – P. 1269-1289.

10. Ковальчук, Л.В. Развитие патогенетического принципа оценки иммунной системы человека / Л.В.

Ковальчук, А.Н. Череев // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 1997. – № 6. – С. 89-92.

## ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ИММУНОПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКОЙ КРАПИВНИЦЫ У ДЕТЕЙ

**Синельникова Н.А., Калинина Н.М., Савенкова Н.Д.**

СПбГТМУ, ВЦЭРМ им. А.М.Никифорова МЧС России, г. Санкт-Петербург.

### IDEAS ABOUT THE IMMUNOPATHOGENESIS OF CHRONIC URTICARIA IN CHILDREN

**Sinelnikova N.A., Kalinina N.M., Savenkova N.D.**

SPbSPMU; ARCERM, EMERCOM of Russia, Saint-Petersburg, Russia.

**Х**роническая крапивница (ХК) – этиологически гетерогенное заболевание или синдром, основным проявлением которого является волдырь (от лат. *Urtica* – волдырь). Хронической принято считать крапивницу, при которой уртикарные высыпания персистируют или рецидивируют более 6 недель. ХК у детей в общей популяции в среднем составляет 0,1-3% [1]. В мировой практике проблема ХК ещё не решена, и актуальность обусловлена ограниченностью знаний о клеточных и молекулярных механизмах, длительностью заболевания, трудностями диагностики и не всегда чётким эффектом на проводимое лечение, социальными проблемами и снижением качества жизни пациентов. Тем не менее, тенденция направлена на «упрощение» терминологии, классификации, уменьшение объёма диагностических процедур, что расценивается как положительный шаг в понимании вопроса ХК.

Согласно Федеральным клиническим рекомендациям по оказанию медицинской помощи детям с крапивницей (2015 г.) и Европейским согласительным документам, (GA2LEN GLOBAL URTICARIA FORUM, 2016) предлагают классифицировать крапивницу по подтипам, выделяя спонтанную и индуцированную формы [2]. Используемая в настоящее время терминология

отражает роль провоцирующего фактора в развитии обострений заболевания. Многообразие условий и факторов возникновения заболевания, в большинстве случаев, не является основной причиной болезни, а только провоцирует обострения и способствует хронизации и поддержанию воспалительного процесса [3].

В настоящее время центральную роль этиопатогенеза занимает так называемая «клеточная» теория в основе, которой ХК рассматривается как аутоиммунное/аутореактивное заболевание, а воспалительные механизмы обусловлены каскадом иммунопатологических реакций, воздействующих на тучные клетки и базофилы [4].

Считается, что у 25-60% больных ХК патогенез опосредован присутствием функциональных IgG аутоантител к молекулам IgE или к  $\alpha$ -субъединицам  $\gamma$  рецепторов Fc $\epsilon$ RI на тучных клетках и базофилах, что выявляется в виде положительной реакции при проведении внутрикожного теста с аутологичной сывороткой крови (ASST). Этот вид аутореактивности может быть описан как реакция гиперчувствительности II типа в соответствии классификации Gell and Coombs [5]. Второй вид аутореактивности у больных ХК, согласно данным международной экспертной группы по крапивнице (GA2LEN GLOBAL