

**THE ROLE OF SUPPRESSOR CELLS IN THE DEVELOPMENT OF ALLERGIC DISEASES****Madumarova Mahfuza Maksimovna**Senior Lecturer,  
Department of Pathological Physiology,  
Andijan State Medical Institute,  
Republic of Uzbekistan**Alimov Nurmukhammad Ilkhomjon ugli**6th year student, Faculty of General Medicine  
Andijan State Medical Institute,  
Republic of Uzbekistan

**Annotation.** Allergic diseases occupy one of the leading positions in human pathology. Hundreds of millions of people in the world suffer from bronchial asthma, urticaria, atopic dermatitis and other forms of allergic pathology. The main indicator of the immunopathogenesis of allergic diseases is the increased activity of the Th-2 cell population. Against the background of reduced Th-1 activity involving cells such as eosinophils, mast cells, etc. in the pathogenesis of the disease, against the background of increased synthesis of immunoglobulin E. The immunopathogenesis of allergic diseases is based on the reduced activity of regulatory cells of various populations.

**Key words:** allergy, immunopathogenesis, Th2 cells, Treg regulatory cells, cellular immunotherapy.

**ЗНАЧЕНИЕ КЛЕТОК-СУПРЕССОРОВ В РАЗВИТИИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ****Мадумарова Махфуза Максимовна**старший преподаватель кафедры патологической физиологии  
Андижанский государственный медицинский институт  
Республика Узбекистан**Алимов Нурмухаммад Илхомжон угли**студент 6-го курса, лечебный факультет  
Андижанский государственный медицинский институт  
Республика Узбекистан

**АННОТАЦИЯ.** Одно из ведущих положений в патологии человека занимают аллергические заболевания. Сотни миллионов людей в мире болеют бронхиальной астмой, крапивницей, атопическим дерматитом и другими формами аллергической патологии. Основным показателем иммунопатогенеза аллергических заболеваний является повышенная активность популяции клеток Th-2. На фоне сниженной активности Th-1 с вовлечением в патогенез заболевания таких клеток, как эозинофилы, тучные клетки и др. на фоне повышенного синтеза иммуноглобулина E. В основе иммунопатогенеза аллергических заболеваний лежит сниженная активность регуляторных клеток различных популяций.

**Ключевые слова:** аллергия, иммунопатогенез, клетки Th2, регуляторные клетки Treg, клеточная иммунотерапия.

**Актуальность проблемы.** Формирование иммунного ответа на различные экзогенные антигены нередко сопровождается активацией аутоиммунных реакций различной степени выраженности. Данные процессы отражают участие иммунной системы как в элиминации генетически чужеродных структур, включая микроорганизмы и трансформированные клетки, так и в регуляции пролиферативно-дифференцировочных процессов в клетках различных тканей и органов. Иммунный ответ на аллергены представляет собой особую форму иммунореактивности. С одной стороны, аллергены, являясь чужеродными веществами, закономерно индуцируют иммунный ответ, однако при нарушении регуляторных механизмов иммунной системы их воздействие может приводить к формированию аллергических заболеваний различной направленности. Ключевую роль в контроле аллерген-специфического иммунного ответа играют регуляторные Т-лимфоциты (Treg), обладающие выраженной супрессорной активностью. Treg подавляют функцию антиген-презентирующих клеток, участвующих в активации эффекторных лимфоцитов, ингибируют Th2- и Th1-опосредованные реакции, снижают синтез аллерген-специфического IgE при одновременной стимуляции продукции IgG4, а также ограничивают функциональную активность тучных клеток, базофилов и эозинофилов. Кроме того, данные клетки участвуют во взаимодействии с резидентными клетками тканей и процессах тканевого ремоделирования.

**Цель исследования.** Изучить роль клеток-супрессоров в иммунопатогенезе аллергических заболеваний.

**Материалы и методы.** Исследование было выполнено на базе частной диагностической лаборатории «MODUS» (г. Андижан). Для идентификации субпопуляций Th1- и Th2-лимфоцитов применяли метод проточной цитофлуориметрии (flow cytometry, FACS), который в настоящее время рассматривается как референтный метод анализа данных клеточных популяций. В рамках исследования было проведено 150 заборов периферической крови у пациентов с различными формами аллергических заболеваний.

**Результаты.** Системная специфика иммунного ответа на аллерген определяется развитием неадекватной иммунной реакции, преимущественно реализуемой по типу Th2-ответа, который характеризуется увеличением числа аллерген-специфических Th2-клеток и усиленной продукцией аллерген-специфического иммуноглобулина E. При этом как Th2-лимфоциты, так и врожденные лимфоидные клетки второго типа (innate lymphoid cells type 2 — ILC2) экспрессируют транскрипционный фактор GATA3 и синтезируют ключевые цитокины иммунитета типа 2 — IL-4, IL-5 и IL-13. Активация данных клеточных популяций приводит к усилению функциональной активности базофилов, тучных клеток и эозинофилов, а также к стимуляции продукции IgE. В физиологических условиях иммунитет второго типа обеспечивает защиту организма от паразитарных инфекций, однако при нарушении регуляции Th2-опосредованных механизмов формируются предпосылки для развития аллергических заболеваний. Таким образом, возникновение или отсутствие аллергического воспаления в значительной степени определяется совокупностью регуляторных процессов, обеспечивающих поддержание иммунологической толерантности макроорганизма к аллергену.

Интересно, что Treg обуславливают уменьшение репертуара антиген-специфических Th2-клеток, что также может иметь отношение к механизмам толерантности к аллергенам и резистентности к развитию аллергопатологии. Что касается Treg, то сейчас наиболее подробно охарактеризованными считаются две популяции этих регуляторных клеток: nTreg (natural) тимусного происхождения и iTreg (induced), возникающие на периферии из обычных Т-клеток под влиянием TGF- $\beta$  и, возможно, ретиноловой кислоты. Супрессорная активность nTreg-клеток определяется экспрессией в них гена Foxp3, которая поддерживается экспрессией фактора GATA3 после лигации Т-клеточного рецептора в участках воспаления, а также экспрессией в них Helios-фактора. Помимо FOXP3 CD4<sup>+</sup>

Treg характеризуются экспрессией на высоком уровне молекул CD25 (IL-2 receptor alpha-chain) и CTLA4 (co-inhibitory receptor cytotoxic T lymphocyte Ag4). В то же время, CD4<sup>+</sup> Treg практически не экспрессируют CD127 (IL-7 receptor). Возможно, этим объясняется «запаздывание» участия Treg в механизмах гомеостатической пролиферации T-лимфоцитов, контролируемой как раз IL-7. В принципе, Treg слабо пролиферируют в условиях *in vitro*, очевидно и *in vivo* также, и, практически, ростовым фактором для них является IL-2, действующий через активацию фактора STAT5.

По всей вероятности, ген Foxp3 занимает ведущее положение в определении уровня супрессорной активности. Данные свидетельствуют, что и у мышей, и у человека дефицит в экспрессии Foxp3 обуславливает развитие спонтанного аутоиммунного заболевания с полиорганным воспалением и ранней смертностью, что ведёт к увеличенной атопии и лежит в основе развития X-связанного синдрома аутоиммунно-аллергической дисрегуляции (XLAAD). В свою очередь, iTreg подразделяют на три субпопуляции: CD4<sup>+</sup>Foxp3, CD4<sup>+</sup>Foxp3- Tr1 с продукцией IL-10 и Th3, продуцирующие TGF-β. Данные свидетельствуют, что помимо IL-10 Tr1 продуцируют на незначительном уровне TGF-β, IFN-γ, IL-5, но не продуцируют IL-4 и IL-2. У мышей клетки Tr1 селективно экспрессируют репрессор GATA-3 (ROG), а также LAG3 (lymphocyte-activation gene 3) CD49b, как и у человека. У человека на Tr1-клетках находят также экспрессию молекулы ICOS (inducible T-cell co-stimulator) и молекулы адгезии CD18. Считается, что отличительной характеристикой клеток Tr1 от nTreg является экспрессия IL-10 и то, что они индуцируются антиген-специфическим образом. Описано несколько механизмов супрессии данными Treg: продукция ингибирующих цитокинов (IL-10, TGF-β, IL-35), продукция цитолитических молекул (granzymes A и B) и LAG-3 (lymphocyte-activation gene 3), истощение трофического цитокина IL-2 (с помощью CD25 рецептора на Treg) и изменения метаболического пути за счёт накопления аденозина с помощью CD39 и CD73 молекул, экспрессированных на регуляторных клетках. Кроме того, Tr1 подавляют синтез IgE и индуцируют продукцию IgG4.

Установлено, что при аллергических заболеваниях наблюдается снижение функциональной активности регуляторных иммунных клеток. В частности, показано, что CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> регуляторные T-лимфоциты, выделенные у пациентов с аллергией на пыльцу берёзы, не обладали способностью подавлять аллерген-индуцированную пролиферацию T-клеток, тогда как их супрессорное действие в отношении лимфоцитов, стимулированных антигенами вируса гриппа, сохранялось. При этом нарушение супрессивной функции Treg у аллергических пациентов носило транзиторный характер и выявлялось преимущественно в период цветения берёзы. Данные изменения затрагивали главным образом продукцию Th2-ассоциированных цитокинов IL-5 и IL-13, уровень которых снижался, тогда как синтез Th1-цитокина IFN-γ оставался относительно неизменённым.

С учётом частого выявления кишечного дисбиоза при аллергопатологиях особое значение приобретает роль желудочно-кишечного тракта в формировании индуцированных регуляторных T-клеток (iTreg). Симбиотическая микробиота, в частности представители рода Clostridia, активно участвует в индукции iTreg в кишечнике. Показано, что короткоцепочечные жирные кислоты, являющиеся продуктами бактериальной ферментации пищевых волокон, способствуют накоплению iTreg при участии TGF-β. Среди них бутират оказывает выраженное эпигенетическое действие, ингибируя гистондеацетилазы и повышая уровень ацетилирования гистона H3 в промоторной и CNS-областях локуса Foxp3, что способствует дифференцировке iTreg.

Помимо микробных факторов, существенную роль в формировании популяции iTreg в кишечнике играют CD103<sup>+</sup> дендритные клетки lamina propria, продуцирующие как TGF-β, так и ретиноевую кислоту — метаболит витамина A. Снижение продукции указанных медиаторов у пациентов с аллергическими заболеваниями, вероятно, вносит значительный

вклад в формирование гипосупрессивного иммунного состояния, характерного для данной группы патологий.

**Выводы.** В патогенезе аллергических заболеваний ключевое значение принадлежит супрессорным клеткам различного происхождения, включая регуляторные Т-лимфоциты (Treg), которые формируют в организме гомеостатическую систему иммунной супрессии. Вместе с тем развитие данной группы заболеваний обусловлено взаимодействием не только иммунной, но и других регуляторных систем, в частности нейроэндокринной. Учитывая ведущую роль супрессорных механизмов в формировании аллергического воспаления, единственным патогенетически обоснованным методом лечения аллергических заболеваний остаётся аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ). Основу данного подхода составляет способность АСИТ индуцировать формирование популяций супрессорных клеток, обеспечивающих подавление активности иммунокомпетентных эффекторных клеток, ответственных за запуск и поддержание иммуновоспалительных процессов, лежащих в основе клинических проявлений аллергической патологии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Gagliani N., Magnani C.F., Huber S., Gionolini M.E., Pala M., Licona-Limon P. et al. Coexpression of CD49b and LAG-3 identifies human and mouse T regulatory type 1 cells. *Nat. Med.* 2013; 19(6): 739—46.
2. Rivas M.N., Chatila T.A. Regulatory T cells in allergic diseases. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 138(3): 639—51.
3. Akdis M., Akdis C.A. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy: multiple suppressor factors at work in immune tolerance to allergens. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 133(3): 621—31.
4. Thunberg S., Akdis M., Akdis C.A., Gronneberg R., Malmstrom V., Trollmo C. et al. Immune regulation by CD4+CD25+ T cells and interleukin-10 in birch pollen-allergic patients and non-allergic controls. *Clin. Exp. Allergy.* 2007; 37(8): 1127—30.
5. Grindebacke H., Wing K., Andersson A.C., Suri-Payer E., Rak S., Rudin A. Defective suppression of Th2 cytokines by CD4+CD25+ regulatory T cells in birch allergics during birch pollen season. *Clin. Exp. Allergy.* 2004; 34(9): 1364—72.
6. Kanamoori M., Nakatsukasa H., Okada M., Lu Q., Yoshimura A. Induced regulatory T cells: their development, stability, and applications. *Trends Immunol.* 2016; 37(11): 803—11.
7. Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A.A., Denburg J., Fokkens W.J., Togias A. et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)Len and Allergen). *Allergy.* 2008; 63(86): 8—160.
8. McGee H.S., Agrawal D.K. Naturally occurring and inducible T-regulatory cells modulating immune response in allergic asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180(3): 211—25.
9. Dorsey N.J., Chapoval S.P., Smith E.P., Skupsky J., Scott D.W., Keegan A.D. STAT6 controls the number of regulatory T cells in vivo thereby regulating allergic lung inflammation. *J. Immunol.* 2013; 191(4): 1517—28.
10. Dardalhon V., Awasthi A., Kwon H., Galileos G., Gao W., Sobel R.A. et al. IL-4 inhibits TGF-beta-induced Foxp3 T cells and together with TGF-beta generates IL-9+IL-10 Foxp3-effector T cells. *Nat. Immunol.* 2008; 9(12): 1347—55.