

**FEATURES OF CELLULAR IMMUNITY IN BRONCHIAL ASTHMA AND
HELMINTHIC INFESTATIONS**

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

Helminthic invasion affects the prevalence of the clinical course of allergic diseases and sensitization to various allergens is pronounced. Helminths make a significant contribution to the modification of the immune response in bronchial asthma and allergies. Helminthic invasion leads to an increase in the level of T-regulatory cells (T-reg) and suppression of allergic inflammation in bronchial asthma. Anthelmintic therapy leads to a decrease in T-reg levels. Deficiency or dysfunction of T-reg may be the cause of allergic diseases.

Key words: helminthic invasion, bronchial asthma, immunity, T-regulatory cells, Foxp3 gene.

**ОСОБЕННОСТИ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ
АСТМЕ И ГЕЛЬМИНТНЫХ ИНВАЗИЯХ**

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

Гельминтная инвазия влияет на распространённость клинического течения аллергических болезней и выражена сенсibilизация к различным аллергенам. Гельминты вносят существенный вклад в модификацию иммунного ответа при бронхиальной астме и аллергии. Гельминтная инвазия приводит к повышению уровня Т-регуляторных клеток (T-reg) и подавлению аллергического воспаления при бронхиальной астме. Антигельминтная терапия приводит к снижению уровня T-reg. Дефицит или дисфункция T-reg могут быть причиной аллергических заболеваний.

Ключевые слова: гельминтная инвазия, бронхиальная астма, иммунитет, Т-регуляторные клетки, ген Foxp3

Актуальность проблемы. Бронхиальная астма относится к числу наиболее распространённых хронических заболеваний в мире и представляет собой значимую медико-социальную проблему. Заболевание сопровождается существенными экономическими затратами, связанными с лечением пациентов, а также приводит к снижению трудоспособности и ухудшению качества жизни больных. В связи с этим особую актуальность приобретают исследования, направленные на изучение фундаментальных механизмов патогенеза бронхиальной астмы и разработку новых подходов к профилактике и иммунокоррекции аллергических заболеваний, особенно в эндемичных по гельминтозам регионах. Гельминтные инвазии способны оказывать значительное влияние на формирование и модуляцию иммунного ответа при бронхиальной астме, что обуславливает необходимость их учёта при разработке терапевтических и профилактических стратегий.

Цель исследования. Изучить функциональную активность регуляторных Т-клеток (Т-reg) и их роль в регуляции иммунного ответа при бронхиальной астме и гельминтозах.

Задачи исследования:

- изучить функциональную активность регуляторных Т-клеток (Т-reg).
- значение регуляторных Т-клеток в подавлении аллергических процессах.

Материалы и методы. Проводились иммунологические исследования у больных с глистной инвазией в областной детской клинической больнице. Обследовано 250 больных с аллергической патологией. Проводили биохимические исследования крови.

Результаты. Исследования подтверждают, что гельминтные инвазии влияют на распространенность, клиническое течение аллергических болезней и выраженность сенсибилизации к различным аллергенам. По всей видимости, подобное воздействие гельминтов на иммунную систему является филогенетически сформировавшимся сложным комплексом механизмов, обеспечивающих долговременное выживание паразита в организме хозяина. К числу таких механизмов можно отнести антигенную вариабельность экспонируемых паразитарных белков, эффект «сбрасывания» поверхностных белков, продукцию протеаз, способных нарушать функционирование различных компонентов иммунной системы человека. Достаточно широко распространена «молекулярная мимикрия» — секреция паразитами или экспрессия на их поверхности белков, воспроизводящих структуру ряда иммунорегуляторных белков хозяина, что способствует возникновению иммунопатологических или аутоиммунных процессов. Также паразиты могут нарушать функционирование иммунной системы человека, используя цитокины хозяина в качестве ростовых факторов.

Инфицирование гельминтами приводит к изменению уровня цитокинов Т-хелперов (Th) типа 1 или 2 в организме человека, немаловажную роль здесь играет вид гельминта, степень или фаза инвазии (острая или хроническая). Так, инфицирование нематодами приводит к увеличению цитокинов Th2-профиля, что ассоциировано с повышением уровня иммуноглобулина Е (IgE) и секреции слизи бокаловидными клетками, а также возрастанием неспецифической реактивности бронхов.

При астме инвазия трематодами, такими как *Schistosoma mansoni*, *japonicum*, *haematobium*, напротив, приводит к уменьшению воспалительной активности в дыхательных путях и увеличению количества эозинофилов и мононуклеаров. Обнаружено, что у больных БА, инвазированных *Schistosoma mansoni*, предрасположенность к атопии в несколько раз ниже, чем при изолированной астме. Кожная чувствительность к клещу домашней пыли также выше у больных БА, не инвазированных *Schistosoma mansoni*. Вероятно, гельминты, воздействуя на дендритные клетки продуктами своей

жизнедеятельности, обуславливают формирование особого пула регуляторных Т-клеток, которые угнетают активность Th2, что ассоциировано с уменьшением экспрессии интерлейкинов-4, -5, -13.

Механизм формирования аллергического воспаления при БА напрямую связан с дисбалансом и изменением функциональной активности Т- и В-лимфоцитов. Цитокины Th1-клеток являются мощным активатором фагоцитоза, а также индуцируют дифференцировку Th0 в направлении Th1 и ингибируют формирование Th2-клеток. В свою очередь, цитокины Th2-клеток направляют дифференцировку Th0 в сторону Th2, ингибируя образование Th1-лимфоцитов и некоторые функции макрофагов. По данным некоторых авторов, Th0 секретируют IL-4, что приводит к спонтанной дифференцировке CD4⁺-лимфоцитов в Th2-клетки. Регуляция пула Th1 и Th2, а также их функциональная активность осуществляется дендритными клетками и Т-регуляторами CD4⁺CD25⁺.

В настоящее время описано несколько популяций регуляторных Т-лимфоцитов. Естественные регуляторные Т-клетки развиваются в тимусе в ходе реализации онтогенетической программы вне зависимости от внешних воздействий. Индуцибельные Т-клетки образуются в ходе иммунного ответа под влиянием антигенной стимуляции, их ингибирующее действие связано с продукцией иммуносупрессорных цитокинов. В зависимости от преобладающего типа продуцируемых цитокинов их обозначают как Th3-клетки, продуцирующие трансформирующий фактор роста β (transforming growth factor β — TGF- β) и Tr1-клетки — IL-10.

Все регуляторные клетки экспрессируют на своей поверхности корецептор CD4; среди поверхностных молекул, найденных на CD4⁺-регуляторных клетках, экспрессия CD25 (α -цепь рецептора IL-2) является наиболее постоянной. Однако следует отметить, что функцию естественных Т-reg-клеток выполняют только лимфоциты с высоким уровнем экспрессии молекулы CD25 (CD4⁺CD25^{hi}-клетки), на их долю приходится 5—10% от общего числа CD4⁺-клеток.

Кроме того, естественные Т-reg характеризуются экспрессией таких поверхностных маркеров, как glucocorticoid-induced tumornecrosis factor receptor (GITR), OX40 (CD134), L-selectin, galectin-1, CD38, CD103, TNF-R2, CD5, CD62L и цитотоксический Т-лимфоцитассоциированный антиген 4 (CTLA-4 или CD152), CD45RO, lymphocyte activation gene LAG3. Т-reg-клетки также несут на своей поверхности ряд Toll-like-рецепторов: TLR-4, -5, -7 и -8 экспрессируются только на Т-reg-клетках, а TLR-1, -2 и -6 определяются также на других разновидностях CD4⁺-Т-клеток. Однако ни одна из названных молекул не может служить специфичным маркером этой функциональной субпопуляции Т-клеток. Однозначная связь с супрессорной активностью CD4⁺-Т-reg-клеток показана только для одной молекулы — транскрипционного фактора Foxp3, локализующегося внутриклеточно.

Foxp3 — это ген, кодирующий транскрипционный фактор, который обладает ДНК-связывающим доменом (fox head box — Fox). Мутации данного гена, локализованного на хромосоме X, приводят к развитию IPEX-синдрома (Immune dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-linked syndrome). Исследование связи Foxp3 с развитием и функционированием Т-reg-клеток мышей позволило авторам прийти к выводу, что экспрессия Foxp3 является основным маркером Т-reg-клеток, а его продукт отвечает за реализацию иммунорегулирующей функции Т-reg-клеток. В настоящее время установлен еще один интересный факт — на эффекторных клетках в большом количестве экспрессируется маркер CD127 (α -цепь гетеродимерного рецептора IL-7), однако его экспрессия на регуляторных Т-клетках снижена или отсутствует.

В отличие от естественных действие индуцибельных Т-регуляторных клеток опосредуется секретируемыми цитокинами. При дистантном механизме цитокины, выделяемые Т-reg-клетками (TGF- β , IL-10), связываются со своими рецепторами на поверхности Т-эффекторных клеток и ингибируют их активацию, тем самым супрессируя иммунный ответ.

Индукцибельные Т-reg могут дифференцироваться на периферии из общих с Т-эффекторными клетками предшественников при условии субоптимальной презентации антигена и недостаточной костимуляции. Для индуцибельных Т-клеток характерна экспрессия поверхностных молекул CD4, CD25, CTLA-4, GITR, CD28, для их развития нужны костимулирующие молекулы CD80/CD86, CD28 или CD40/CD40L. Недостаточная стимуляция Т-клеток в случае презентации антигена в отсутствие костимулирующих факторов ведет к индукции Т-reg-клеток.

Другой способ генерации индуцибельных Т-регуляторных клеток — презентация антигена незрелыми дендритными клетками. Зрелые наивные Т-клетки на периферии, получившие «неполную стимуляцию» от незрелых дендритных клеток, дифференцируются в Т-reg-клетки.

Круг заболеваний, при которых дефицит Т-reg-клеток или их повышенная активность играют важную роль, включает в себя аутоиммунные болезни, злокачественные опухоли, невынашивание беременности, сепсис, аллергическую патологию.

На экспериментальных моделях животных показано, что Т-reg-клетки могут подавлять Th2-ответ на аллергены, эозинофилию в дыхательных путях, гиперсекрецию слизи и бронхиальную гиперреактивность.

Тем не менее информация о состоянии Т-reg при аллергических заболеваниях достаточно противоречива. Установлено, что развитие аутоиммунных и аллергических заболеваний у человека ассоциировано со снижением количества и (или) функциональной активности Т-reg-клеток. Так, исследование, выполненное в Норвегии, продемонстрировало, что у детей (21 человек, средний возраст 24 мес) с гиперчувствительностью к лактальбумину в раннем постнатальном периоде снижено содержание Т-reg, а утрата гиперчувствительности совпадает с нормализацией численности этих клеток. В ряде исследований показано, что при обострении БА происходит снижение уровня CD4⁺CD25⁺-регуляторных клеток и IL-10 и повышение уровня TGF- β 1, что приводит к снижению иммуносупрессивного эффекта у данной группы больных. При обострении астмы уровень CD4⁺CD25⁺ и Foxp3 значительно ниже, чем при ремиссии заболевания и в группе контроля. У больных БА снижение уровня CD4⁺CD25⁺-Т-reg-клеток в периферической крови и бронхоальвеолярной жидкости сопровождается снижением или отсутствием способности подавлять пролиферацию и цитокиновую продукцию Th2-клеток легких.

Однако имеются противоположные данные о повышении численности Т-reg-клеток при аллергических заболеваниях, что, как правило, сочетается со снижением их функциональной (супрессорной) активности. Повышение содержания CD4⁺CD25⁺-клеток наблюдается при атопическом дерматите, аллергическом рините, обострении атопической формы БА [20, 48, 58]. Многочисленные данные демонстрируют способность Т-reg-клеток подавлять активность как Th1-, так и Th2-клеток, однако их эффект наиболее сильно проявляется на тех субпопуляциях Т-хелперов, функция которых повышена [20]. Так, при БА преимущественно наблюдается подавляющее действие CD4⁺CD25⁺-клеток на Th2-ответ, вызванный аллергенами.

На экспериментальных моделях БА получены данные о способности регуляторных T-клеток подавлять аллергические процессы. Так, введение регуляторных CD4⁺-CD25⁺-Foxp3-клеток, индуцированных TGF-β, предотвращает развитие патологии у мышей, сенсibilизированных клещевыми аллергенами. Наоборот, уменьшение содержания CD4⁺CD25⁺-клеток вызывает накопление Th2-клеток, индуцирующих эозинофильное воспаление дыхательных путей.

Применение глюкокортикоидов при БА повышает экспрессию Foxp3, что рассматривается как один из механизмов их терапевтического действия. Так, проведенные исследования у обследованных 121 человек в возрасте от 1 мес до 18 лет, показали статистически значимое повышение экспрессии мРНК Foxp3 после применения ингаляционных глюкокортикоидов. Подобные результаты получены в исследовании, проведенном в Швеции и Финляндии (50 человек, средний возраст 45 лет). Показано значительное увеличение экспрессии Foxp3 при применении как системных, так и ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС). Экспрессия Foxp3 сильно коррелировала с экспрессией IL-10, однако не отражалась на уровне TGF-β1. Кроме того, глюкокортикоиды индуцировали экспрессию IL-10 и Foxp3 в краткосрочных и долгосрочных культурах *in vitro*.

Противоречивые данные получены при изучении T-reg-клеток у больных с аллергопатологией в процессе специфической иммунотерапии. Часть исследований указывают на отсутствие изменения числа и функциональной активности T-reg-клеток при иммунотерапии больных с сенсibilизацией к пыльце березы. При успешной иммунотерапии больных с аллергией к клещам *Dermatophagoides pteronyssinus* повышается содержание CD4⁺CD25⁺-клеток, продуцирующих IL-10, тогда как содержание CD4⁺-клеток — продуцентов IL-4 — снижается. При сублингвальной иммунотерапии (СИТ) аллергеном клеща домашней пыли отмечается снижение уровня IL-5 максимально через 12 мес после СИТ и уровня IL-4 через 24 мес, одновременно происходит увеличение CD4⁺CD25⁺CD127^{low}/Foxp3⁺-регуляторных клеток.

Клинические и эпидемиологические исследования последних лет демонстрируют важную роль T-регуляторных клеток в патогенезе гельминтных инвазий.

Инфицирование мышей *Trichinella spiralis* позволило обнаружить интересный факт: *Filariasis* приводит к пролиферации и активации CD4⁺-Foxp3⁺-T-reg-клеток *in vivo* и повышению экспрессии молекул CTLA-4, Foxp3, GITR, и CD25. В другом исследовании установлено, что при инвазировании мышей *Trichinella spiralis*, CD4(+)CD25(-)-эффекторные клетки лучше, чем CD4(+)CD25(+)-регуляторные клетки, подавляют воспаление в мышцах через IL-10-опосредованный механизм. При отсутствии IL-10 контроль за выживанием паразитов и локальное воспаление в инфицированных мышцах принимает на себя TGF-β.

Отмечается значительное увеличение естественных T-регуляторных клеток в печеночных гранулемах и лимфоидной ткани мышей, инфицированных *Schistosoma mansoni*.

Имеются данные, что у пациентов, инвазированных *Ascaris lumbricoides*, регистрируется более высокий уровень T-reg-клеток, сочетающийся с более низким уровнем IL-10, что, по всей видимости, способствует выживанию паразита в организме хозяина.

Инфицирование человека *Schistosoma mansoni* сопровождается повышением уровня CD3⁺CD4⁺CD25^{high}-T-reg-клеток, однако после эффективной терапии празиквантелом уровень данной популяции клеток значительно снижается.

Дефицит T-reg-клеток при паразитарных инвазиях приводит к активации Th2-ответа и увеличению частоты аллергических болезней. В настоящее время изучение влияния T-reg-клеток на течение аллергии в основном проведено на экспериментальных моделях животных. Так, при инвазии мышей с моделью астмы *Shistosoma japonicum* CD4⁺CD25⁺Foxp3-клетки ингибируют Th2-ответ, препятствуя развитию БА. Инвазия *Heligiosomoides polygyrus* подавляет эозинофилию и бронхиальную гиперреактивность за счет выра-ботки IL-10, а в грудных лимфатических узлах обнаруживается высокий уровень CD4⁺CD25⁺Foxp3-клеток. In vitro стимуляция клеток селезенки от инфицированных и аллергенсенситизированных мышей приводит к повышению уровня IL-10 и снижению секреции IL-5.

В бронхоальвеолярной лаважной жидкости мышей, инвазированных *Schistosoma mansoni* и дополнительно сенситизированных овальбумином, отмечается снижение уровня IL-4, IL-5, IgE и увеличение уровня CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺-Т-клеток и IL-10, что, в свою очередь, приводит к подавлению аллергического воспаления в дыхательных путях.

Выводы. Имеющиеся данные указывают на значимую роль гельминтных инвазий в модуляции иммунного ответа при бронхиальной астме и других аллергических заболеваниях. Вместе с тем на современном этапе остаётся недостаточно ясным, каким образом данные патологические процессы соотносятся с механизмами защитного противопаразитарного иммунитета. Вероятно, гельминты, воздействуя на дендритные клетки посредством продуктов своей метаболической активности, способствуют формированию специфической популяции регуляторных Т-лимфоцитов, обладающих способностью подавлять Th2-опосредованные реакции, что приводит к снижению выраженности аллергического воспаления. Однако противоречивость результатов существующих исследований определяет необходимость проведения экспериментальных работ, направленных на оценку функционального состояния регуляторных Т-клеток при различных типах иммунного ответа. Полученные данные могут быть использованы при разработке иммунокорригирующих препаратов на основе клеточных технологий, предназначенных для лечения и профилактики аллергических заболеваний в регионах, эндемичных по гельминтным инвазиям.

ЛИТЕРАТУРА

1. Донецкова А.Д., Шарова Н.И., Литвина М.М. и др. Регуляторные Т-клетки при аллергии у детей // Мед. иммунология. 2008. Т. 10, № 2—3. С. 159—166.
2. Евдокимова Т.А., Огородова Л.М. Влияние хронической описторхозной инвазии на клиническое течение и иммунный ответ при атопической бронхиальной астме у детей // Педиатрия. 2005. № 6. С. 12—14.
3. Запруднов А.М., Сельникова С.И., Мазанкова Л.Н. Гельминтозы у детей: практическое руководство для врачей. М: ГОЭТАР-МЕД. 2002. С. 128.
4. Кадагидзе З.Г., Славина Е.Г., Черткова А.И. Регуляторные Т-клетки и опухолевый иммунитет // Мед. иммунология. 2005. Т. 7, № 2—3. С. 198—199.
5. Крошкина Н.В., Сотникова Н.Ю., Чухина С.И., Бойко Е.Л. Влияние ИЦТ на содержание регуляторных Т-лимфоцитов у женщин с угрозой невынашивания // Мед. иммунология. 2009. Дни иммунологии. СПб., 2009. С. 410.

6. Курганова Е.В., Шевела Е.Я., Тихонова М.А. и др. Генерация в культуре *in vitro* и характеристика регуляторных Т-клеток человека // Мед. иммунология. 2008. Т. 10, № 2—3. С. 173—180.
7. Куропатенко Н.В., Желенина Л.А. Бронхиальная астма и паразитозы у детей // Аллергология. 2005. № 2. С 28—34.
8. Огородова Л.М., Фрейдин М.Б., Сазонов А.Э. и др. Влияние инвазии *Opisthorchis felinus* на иммунный ответ при бронхиальной астме // Бюл. сиб. медицины. 2010. Т. 9, № 3. С. 85—90.
9. Озерецковская Н.Н. Органная патология в острой стадии тканевых гельминтозов: роль эозинофилии крови и тканей, иммуноглобулинемии Е, G4 и факторов, индуцирующих иммунный ответ // Мед. паразитология и паразитарные болезни. 2000. № 3. С. 3—8
10. Озерецковская Н.Н. Органная патология в хронической стадии тканевых гельминтозов: роль эозинофилии крови и тканей, иммуноглобулинемии Е, G4 и факторов, индуцирующих иммунный ответ // Мед. паразитология и паразитарные болезни. 2000. № 4. С. 9—14.
11. Олейник Е.К., Олейник В.М., Чуров А.В. Экспрессия молекулярных маркеров иммунной супрессии FOXP3, TGFβ и TGFβ-RII в лимфоцитах периферической крови у больных с различными иммунными патологиями // Мед. иммунология. 2009. Т. 11, № 4—5. С 430—431.
12. Свиридова В.С., Кологривова Е.Н., Пронина Н.А. и др. Т-лимфоциты — ключевые иммунорегуляторные клетки // Бюл. сиб. медицины, 2007. № 1. С. 83—87.
13. Alimov Nurmukhammad, & Madumarova M.M. (2023). Pharmacological, farmodynamic properties of antioxidant drugs. European International Journal of Multidisciplinary Research and Management Studies, 3(11), 17–20.