

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

Николов Г.С.<sup>1</sup>, Тодорова Я.Д.<sup>1</sup>, Николова М.Х.<sup>1</sup>, Емилова Р.Г.<sup>1</sup>,  
Христова Д.М.<sup>2</sup>, Костова-Шахид П.И.<sup>2</sup>, Петрунов Б.Н.<sup>1</sup>

## СУБПОПУЛЯЦИИ Т-РЕГУЛЯТОРНЫХ КЛЕТОК У ПАЦИЕНТОВ С IgE-ОБУСЛОВЛЕННОЙ АЛЛЕРГИЕЙ

<sup>1</sup>Национальный центр заразных и паразитных болезней, 1504, г. София, Болгария;

<sup>2</sup>Александровская больница, 1431, г. София, Болгария

**Актуальность.** Известно, что некоторые субпопуляции Т-регуляторных клеток, наивные (nTreg) и индуцибельные (iTreg), поддерживают иммунную толерантность к аллергенам в окружающей среде. Но роль отдельных фенотипов, дефинированных субпопуляций Т-регуляторных клеток для развития IgE-обусловленной аллергии не изучена детально.

**Цель** – исследование фенотипа и числа разных типов Т-регуляторных клеток у пациентов с клинически выявленной IgE-обусловленной аллергией, а также установление возможных различий в количестве циркулирующих Т-регуляторных субпопуляций у пациентов по сравнению со здоровыми людьми без атопии.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 20 пациентов с ингаляционной аллергией и 10 здоровых людей (контрольная группа). После получения информированного согласия у пациентов с помощью стандартной 8-параметрической проточной цитометрии (BD FACSCanto II) определены процентное соотношение и абсолютное число следующих Т-регуляторных субпопуляций: наивные (CD45RO<sup>+</sup>FOXP3<sup>lo</sup>), клетки памяти (RO<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup>), эффекторные (Treg eff, RO<sup>+</sup>FOXP3<sup>hi</sup>), индуцированные (CD39<sup>+</sup>CD134<sup>+</sup>), Tr1 (IL-10<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup>) и Th17/Treg (CD196<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>Treg).

**Результаты и обсуждение.** У пациентов с аллергией доля и абсолютное число FOXP3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> Treg значительно понижены (в среднем 0,6% против 3,3%,  $p < 0,05$ ; и 8,7 против 55 клеток/ $\mu$ л,  $p < 0,001$ ) по сравнению с контрольной группой. Кроме того, в группе пациентов значительно снижено число индуцированных на периферии Tr1-клеток (в среднем 0,26% против 1,1% у здоровых,  $p < 0,05$ ), как и Th17/Treg (в среднем 7,7% против 28,4% у здоровых индивидов,  $p < 0,01$ ).

**Выводы.** Уменьшение числа Т-регуляторных наивных клеток и клеток памяти, а также индуцированных на периферии Tr1- и Th17/Treg-клеток у пациентов с клинически выявленной ингаляционной аллергией приводит к дисрегуляции иммунной системы и потере периферической толерантности, что лежит в основе развития ряда широко распространённых аллергических заболеваний, таких как аллергический ринит и астма.

**Ключевые слова:** IgE-обусловленная аллергия; Т-регуляторные клетки; nTreg; Tr1; Th17/Treg.

**Для цитирования:** Николов Г.С., Тодорова Я.Д., Николова М.Х., Емилова Р.Г., Христова Д.М., Костова-Шахид П.И., Петрунов Б.Н. Субпопуляции Т-регуляторных клеток у пациентов с IgE-обусловленной аллергией. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии (ЖМЭИ)*. 2019; (6):65-71.

DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2019-6-65-71>

Nikolov G.S.<sup>1</sup>, Todorova Y.D.<sup>1</sup>, Nikolova M.H.<sup>1</sup>, Emilova R.G.<sup>1</sup>, Hristova D.M.<sup>2</sup>, Kostova-Shahid P.J.<sup>2</sup>, Petrunov B.N.<sup>1</sup>

## SUBSETS OF T REGULATORY CELLS IN PATIENTS WITH IgE-MEDIATED ALLERGY

<sup>1</sup>National Center of Infectious and Parasitic Diseases, Sofia, 1504, Bulgaria;

<sup>2</sup>Aleksandrovskaya University Hospital, Sofia, 1431, Bulgaria

**Background.** It is presently known that several subsets of T-regulatory (Treg) cells, both natural and inducible maintain tolerance to environmental allergens. But the relative importance of distinct phenotypically defined Treg subsets for the clinical manifestations of IgE-mediated allergy has not been elucidated yet.

**Для корреспонденции:** Николов Георги Стоянов, доцент, отдел «Иммунология», Национальный центр заразных и паразитных болезней, 1504, г. София, Болгария. E-mail: [labalerg@ncipd.org](mailto:labalerg@ncipd.org)

The aim of the study was to investigate the phenotype and number of different Treg subpopulations from patients with IgE-mediated allergy compared with healthy non-allergic individuals.

**Materials and methods.** A group of 20 patients with clinically manifested IgE allergy and a group of 10 healthy no allergic controls were included in the study. Peripheral blood samples were taken after informed consent. Percentage and absolute count (AC) of the following regulatory subsets: naive (CD45RO<sup>+</sup>FoxP3<sup>lo</sup>), memory (RO<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup>), effector (Treg eff, RO<sup>+</sup>FoxP3<sup>hi</sup>), induced (CD39<sup>+</sup>CD134<sup>+</sup>), Th17/Treg (CD196<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>Treg); Tr1 (IL-10<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup>), were determined using standard 8-parameter flow cytometry (BD FACSCanto II).

**Results and discussion.** The share and AC of FoxP3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> Treg was significantly decreased in sensitized patients as compared to controls (mean 0,6% vs. 3,3%, p<0.05 and 8,7 vs. 55 cells/ $\mu$ l p<0.001). In addition, a significantly decreased level of Tr1 cells was observed in the patients with allergy, 0,4% vs. 2,1 % in healthy controls (p<0,05) as well for subset of Th17/Treg (mean 7,7% vs. 28,4% in healthy persons, p<0.01).

**Conclusion.** The significantly decreased number of FoxP3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> Treg as well as periphery induced Tr1 and Th17/Treg cells in patients with respiratory allergy lead to dysregulation and loss of peripheral immune tolerance, which is the pathophysiological basis for development of widely spread allergic diseases like allergic rhinitis and bronchial asthma.

**Keywords:** IgE-mediated allergy; T-regulatory cells; nTreg; Tr1 cells; Th17/Treg.

**For citation:** Nikolov G.S., Todorova Y.D., Nikolova M.H., Emilova R.G., Hristova D.M., Kostova-Shahid P.J., Petrunov B.N. Subsets of T regulatory cells in patients with IgE-mediated allergy. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii (Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology, Russian journal)*. 2019; (6):65-71. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2019-6-65-71>

**For correspondence:** Georgi S. Nikolov, MD PhD, Department «Immunology», National Center of Infectious and Parasitic Diseases, Sofia, 1504, Bulgaria.  
E-mail: [labalerg@ncipd.org](mailto:labalerg@ncipd.org)

**Information about authors:**

Nikolov G. S., <https://orcid.org/0000-0003-2949-7834>

Todorova Y. D., <https://orcid.org/0000-0003-4708-6887>

Nikolova M. H., <http://orcid.org/0000-0001-8180-4892>

Grozdanova R.E., <https://orcid.org/0000-0002-0018-1361>

Hristova D.M., <https://orcid.org/0000-0002-9710-1312>

Kostova-Shahid P.Y., <https://orcid.org/0000-0002-3012-1861>

Petrunov B. N., <https://orcid.org/0000-0001-8435-6175>

**Acknowledgments.** This study was supported by the research grant DN 13/2/14. 12. 2017 of the Bulgarian National Science Foundation.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Received 30 July 2019

Accepted 24 September 2019

## Введение

Патофизиологические механизмы развития аллергических болезней включают комплексную последовательность иммунологических событий, которые вызывают ответ со стороны клеток в целевых органах и приводят к развитию воспаления, ремоделированию тканей и нарушению их функций.

Формирование и сохранение толерантности к аллергенам является отличительной чертой иммунного ответа у здоровых людей без атопии, и постулируется, что важнейший компонент этой иммунной «неотвечаемости» – образование функциональных аллерген-специфических Т-регуляторных клеток (Treg). Три основные субпопуляции аллерген-специфических Т-клеток (Th1, Th2 и Tregs) в различных пропорциях содержатся в организме и у здоровых людей, и у страдающих аллергией. Этот факт обосновывает предположение, что изменение баланса между аллерген-специфическими Th2- и Treg-клетками может быть основной причиной как развития толерантности к аллергенам, так и проявления аллергической сенсибилизации [1].

По своему видовому составу и структуре Treg-клетки представляют одну из самых сложных Т-клеточных групп. Их гетерогенность, которая проявляется в особенностях

фенотипа, условиях индуцирования и механизмах супрессии, до конца не изучена.

На сегодняшний день CD4 Treg-клетки можно разделить на две основные субпопуляции: естественные Treg, происходящие из тимуса, и индуцибельные Treg, которые образуются вне тимуса после антигенной стимуляции.

Естественные Treg можно разделить на следующие субпопуляции: наивные Treg (nTreg), эффекторные Treg (Treg eff) и Treg-клетки памяти (Treg m).

В свою очередь индуцибельные Treg (iTreg) подразделяются на: FOXP3<sup>+</sup> T-клетки, индуцированные на периферии; регуляторные T-клетки типа 1 (Tr1), продуцирующие IL-10, с основным фенотипом CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup>; и Th3-клетки, продуцирующие в основном TGF- $\beta$  [2].

Согласно последним данным, некоторые субпопуляции T-регуляторных клеток, а именно Th17/T-регуляторные клетки (Th17/Treg), развиваются из периферических индуцированных CD4<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup> Tregs. Доказано, что у человека эта субпопуляция обладает супрессивной активностью, которая, однако, слабее таковой у индуцированных Treg-клеток. С другой стороны, кроме регуляторных функций, эти клетки обладают способностью к продукции IL-17a, т.е. Th17/Treg обладают фенотипическими характеристиками и Th17-, и Treg-клеток и способствуют развитию аллергических заболеваний [3].

В этой связи **целью** данного исследования стало определение фенотипа и количества различных T-регуляторных клеток у пациентов с клинически выявленной IgE-обусловленной аллергией, а также установление возможных различий в величине циркулирующих T-регуляторных субпопуляций у пациентов по сравнению со здоровыми людьми без атопии.

### Материалы и методы

**Группы исследования.** В исследование были включены 20 пациентов с клинически выявленной ингаляционной IgE-обусловленной аллергией (сезонный и круглогодичный аллергический ринит) и 10 здоровых людей без аллергических проявлений на ингаляционные аллергены (контрольная группа). Дизайн исследования был одобрен Комиссией по этике НЦЗПБ (София, Болгария).

Группа больных с аллергией состояла из 13 мужчин и 7 женщин в возрасте от 19 до 58 лет с основным диагнозом «аллергический ринит», а контрольная группа состояла из 6 мужчин и 4 женщин в возрасте от 26 до 59 лет.

Тяжесть аллергических симптомов оценивали путём подсчёта общего симптомо-комплекса, который включает цифровую оценку жалоб на ринорею, чихание, назальную конгестию и зуд в носу и глазах.

**Наличие сенсibilизации.** Для доказательства специфической сенсibilизации пациентам и участникам контрольной группы проводили кожное тестирование (прик-тест) набором ингаляционных аллергенов «Бул Био НЦЗПБ ЕООД» (домашняя пыль, *D. pteronyssinus*, *Alternaria alternata*, кошка, пыльца деревьев и луговых трав). Пробы учитывали через 20 мин, при этом кожные реакции считали положительными при диаметре папулы и эритемы  $\geq 3$  мм.

**Проточная цитометрия.** С помощью стандартной 8-параметрической проточной цитометрии (BD FACSCanto II) клеток крови у всех обследованных определяли процентное соотношение и абсолютное число субпопуляций CD4 T-регуляторных клеток (табл. 1).

**Статистическая обработка результатов.** Статистический анализ выполняли с использованием программы Prism версия 5 (GraphPad Software Inc, США). Сравнивали долю и абсолютное число исследованных T-регуляторных субпопуляций пациентов обеих групп посредством двустороннего непарного T-теста. Разницу считали статистически значимой при  $p < 0,05$ .

### Результаты

**Клиническая характеристика участников исследования.** В среднем общая оценка аллергических симптомов со стороны верхних дыхательных путей у пациентов соста-

Таблица 1

**Исследованные субпопуляции Т-регуляторных клеток**

Субпопуляция Treg	Фенотип
Естественные CD4 Treg:	CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>hi</sup> FOXP3 <sup>+</sup>
наивные (Treg n)	CD4 <sup>+</sup> CD45 <sup>+</sup> FOXP3 <sup>low</sup> RO <sup>-</sup>
эффektorные (Treg eff)	CD4 <sup>+</sup> CD45 <sup>+</sup> FOXP3 <sup>hi</sup> RO <sup>+</sup>
клетки памяти (Treg m)	CD4 <sup>+</sup> CD45 <sup>+</sup> FOXP3 <sup>low</sup> RO <sup>+</sup>
индуцибельные (iTreg)	CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>hi</sup> CD127 <sup>-</sup> CD39 <sup>-</sup> CD134 <sup>+</sup>
	CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>hi</sup> CD127 <sup>-</sup> CD39 <sup>+</sup> CD134 <sup>-</sup>
	CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>hi</sup> CD127 <sup>-</sup> CD39 <sup>+</sup> CD134 <sup>+</sup>
– регуляторные Т-клетки типа 1 (Tr1)	CD4 <sup>+</sup> FOXP3 <sup>-</sup> IL10 <sup>+</sup>
Th17/Treg	CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>hi</sup> FOXP3 <sup>+</sup> CD127 <sup>-</sup> CD196 <sup>+</sup> CD39 <sup>+</sup>

Таблица 2

**Клиническая характеристика участников исследования**

Показатель	Пациенты (n = 20)	Контрольная группа (n = 10)
Возраст, годы	34,6 ± 11,03	41,7 ± 10,94
Пол:		
– мужчины	65% (13/20)	60% (6/10)
– женщины	35% (7/20)	40% (4/10)
Симптомный подсчёт (баллы)	10,5 ± 3,92	0
Результаты кожно-аллергических проб:		
– без сенсibilизации	0% (0/20)	100% (10/10)
– сенсibilизация к пыльце деревьев и злаковых трав	50% (10/20)	
– сенсibilизация к бытовым аллергенам	30% (6/20)	
– сенсibilизация к <i>Alternaria alternata</i>	20% (4/20)	

вила 10,5 ± 3,92 балла из 20. Посредством кожно-аллергических проб было установлено, что 10 (50%) пациентов сенсibilизированы к пыльце злаковых трав; 6 (30%) – к бытовым аллергенам (домашняя пыль, микроклещи и/или кошка); 4 (20%) – к плесени (*Alternaria alternata*).

В среднем общая оценка аллергических симптомов со стороны верхних дыхательных путей у индивидов контрольной группы составляла 0 баллов. Кожно-аллергические пробы с использованием ингаляционных аллергенов не выявили сенсibilизацию у лиц контрольной группы.

Подробная информация о пациентах и здоровых лицах из контрольной группы представлена в **табл. 2**.

**Определение субпопуляций Т-регуляторных клеток.** Данные сравнительного анализа исследованных субпопуляций Трег-клеток у пациентов с клинически выявленной IgE-обусловленной аллергией и у здоровых людей представлены в **табл. 3**.

Определение доли и абсолютного числа FOXP3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> Трег посредством проточной цитометрии позволило установить, что их статистически значимо меньше у пациентов с ингаляционной аллергией, чем у людей без атопии: в среднем 0,6% против 3,3%,  $p < 0,05$ ; и 8,7 против 55 клеток/μl,  $p < 0,001$  (**рис. 1**). Эта разница была обусловлена в основном субпопуляцией Трег m с фенотипом CD4<sup>+</sup>CD45<sup>+</sup> FOXP3<sup>low</sup> RO<sup>+</sup>. У пациентов они в среднем составили 29,8% из всех CD4<sup>+</sup> Трег, в то время как в контрольной группе – 52,5%,  $p < 0,05$ .

При анализе субпопуляций Трег-клеток, индуцированных на периферии у пациентов с аллергией к атопическим аллергенам, наблюдается значительное снижение числа и относительной доли Tr1-клеток: 0,26% против 1,1% среди представителей контрольной группы ( $p < 0,05$ ) (**рис. 2**).

Таблица 3

Сравнительный анализ исследованных субпопуляций Т-регуляторных клеток у пациентов с клинически выявленной IgE-обусловленной аллергией и у здоровых людей (в %)

Субпопуляция Treg	Фенотип	Пациенты (n = 20)			Контрольная группа (n = 10)			p
		средний	мин.	макс.	средний	мин.	макс.	
CD4 <sup>+</sup> Treg*	CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>hi</sup> FOXP3 <sup>+</sup>	0,6	0,3	0,9	3,3	0,6	6,1	<0,05
Treg n**	CD4 <sup>+</sup> CD45 <sup>+</sup> FOXP3 <sup>low</sup> RO <sup>-</sup>	8,6	0	13,6	10,6	6,6	14,7	0,44
Treg eff**	CD4 <sup>+</sup> CD45 <sup>+</sup> FOXP3 <sup>hi</sup> RO <sup>+</sup>	6,05	0,2	11	21	6,4	28,3	0,07
Treg m**	CD4 <sup>+</sup> CD45 <sup>+</sup> FOXP3 <sup>low</sup> RO <sup>+</sup>	29,8	0,1	53,7	52,5	43,9	60	<0,05
iTreg**	CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>hi</sup> CD127 <sup>-</sup> CD39 <sup>+</sup> CD134 <sup>-</sup>	10,92	1,0	26,7	1,6	0,4	3,1	0,19
	CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>hi</sup> CD127 <sup>-</sup> CD39 <sup>+</sup> CD134 <sup>+</sup>	24,8	1,3	49,4	43,7	31,5	65,6	0,08
Tr1**	CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>hi</sup> CD127 <sup>-</sup> CD39 <sup>+</sup> CD134 <sup>+</sup>	5,7	0,2	11	5,7	0,9	12,5	>0,05
	CD4 <sup>+</sup> FOXP3 <sup>-</sup> IL10 <sup>+</sup>	0,26	0	0,4	1,1	0,4	2,1	0,02
Th17/Treg**	CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>hi</sup> FOXP3 <sup>+</sup> CD127 <sup>-</sup> CD196 <sup>+</sup> CD39 <sup>+</sup>	7,7	0,1	17,2	28,4	17,2	39,5	0,006

Примечание. \* подсчёт популяции как процент всех CD4<sup>+</sup> Т-клеток; \*\* подсчёт популяции как процент CD4<sup>+</sup> Treg-клеток.

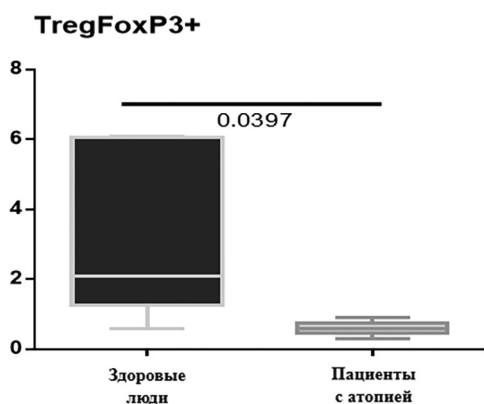


Рис. 1. Субпопуляции FOXP3<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> Treg у здоровых людей и у пациентов с клинически выявленной IgE-обусловленной аллергией.

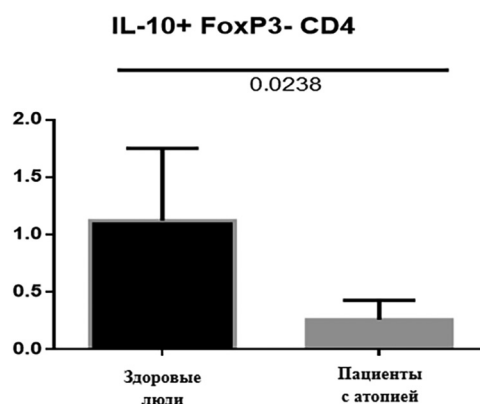


Рис. 2. Сравнительный анализ доли CD4<sup>+</sup> FOXP3<sup>-</sup>IL10<sup>+</sup> (Tr1-клетки) у здоровых индивидов и у пациентов с клинически выявленной IgE-обусловленной аллергией.

У пациентов с ингаляционной аллергией субпопуляция Th17/Treg-клеток тоже была значительно уменьшена: в среднем 7,7% против 28,4% у здоровых людей,  $p < 0,01$  (рис. 3).

### Обсуждение

При аллергии в организме развивается ряд патологических иммунных реакций в ответ на воздействие со стороны аллергенов окружающей среды. У пациентов формируется в основном Th2-иммунный ответ, который стимулирует В-клетки к продукции IgE-антител. На данный момент достаточно данных, свидетельствующих о том, что Т-регуляторные клетки могут повлиять на Th2-ответ *in vitro*. Однако исследование иммунного ответа на аллергены у здоровых индивидов показывает, что у них существует такой же периферийный Т-клеточный репертуар, который выявляет идентичные Т-клеточные эпитопы, как и у пациентов с аллергией [4].



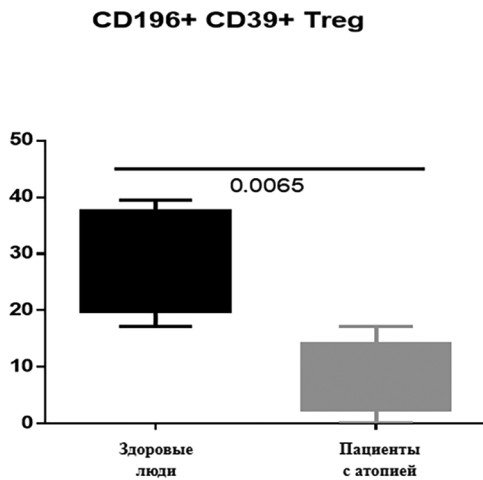


Рис. 3. Субпопуляция Th17/Treg-клеток с фенотипом CD4<sup>+</sup>CD25<sup>hi</sup> FOX-P3<sup>+</sup>CD127<sup>+</sup>CD196<sup>+</sup>CD39<sup>+</sup> у здоровых индивидов и у пациентов с клинически выявленной IgE-обусловленной аллергией.

Имеются предварительные данные о том, что у индивидов без атопии число Т-регуляторных клеток с возрастом увеличивается, а у пациентов с IgE-обусловленной аллергией субпопуляции естественных Т-регуляторных клеток уменьшаются по сравнению со здоровыми людьми [5, 6].

Полученные нами результаты также показывают, что у пациентов с атопией наличие статистически значимое уменьшение числа естественных Т-регуляторных клеток, в основном в субпопуляции Treg-клеток памяти. Это, несомненно, вызывает нарушение иммунного гомеостаза у людей с атопией и может привести к развитию сверхчувствительности к разнообразным аллергенам в окружающей среде.

С другой стороны, индукция и образование периферической иммунной толерантности имеет существенное значение для поддержания стабильности иммунной системы.

В течение последних 20 лет особое внимание в исследованиях уделяется индуцированной на периферии субпопуляции Tr1-клеток. По сравнению с естественными CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> Treg-клетками Tr1-клетки обычно не экспрессируют CD25 или FOXP3. Доказано, что Tr1-клетки индуцируются путём продолжительной активации CD4 T-клеток аллергеном в присутствии IL-10. Они отличаются и по своему уникальному цитокиновому профилю, охарактеризованному как IL-10<sup>+</sup>TGFβ<sup>+</sup>IFNγ<sup>+</sup>IL-5<sup>-</sup>IL-4<sup>-</sup>IL-2<sup>low/neg</sup>. Считается, что Tr1 составляют основную субпопуляцию индуцибельных, периферических Т-регуляторных клеток, которая имеет отношение к формированию иммунных ответов при аллергии, так как они продуцируют большие количества IL-10 и TGF-β [7].

В отличие от естественных Treg-клеток, которые управляют регуляторными иммунными функциями во всём теле и вносят свой вклад в поддержание иммунного гомеостаза, Tr1-клетки регулируют локальную иммунную микросреду, в которой существуют специфические антигены. Благодаря своим иммуносупрессивным свойствам Tr1-клетки обеспечивают поддержание периферической иммунной толерантности и подавляют развитие аллергических и аутоиммунных заболеваний [8]. У здоровых людей аллерген-специфические Tr1 составляют доминирующую Т-клеточную субпопуляцию, которая подавляет аллергические ответы на различные аллергены в окружающей среде [9].

Более того, наблюдаемое нами статистически значимое уменьшение субпопуляции именно Tr1-клеток у пациентов с клинически проявленной ингаляционной аллергией является ещё одним подтверждением гипотезы о том, что аллергические заболевания возникают прежде всего вследствие нарушения периферической иммунной толерантности, поддерживаемой Tr1-клетками.

Th17/Treg-клетки представляют относительно малую популяцию на периферии здоровых индивидов: от 4 до 8% от общего числа CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> Tregs. Поскольку они экспрессируют на своей поверхности CCR6 (CD 196) и CCR4 (CD 194), считается, что эти клетки лучше представлены в тканях, чем в периферической крови. Хотя эти клетки проявляют антагонистические функции и Т-регуляторных, и Th17 эффекторных клеток, считается, что данная субпопуляция играет важную роль в контроле патогенеза ряда аутоиммунных заболеваний. Роль этих клеток в развитии аллергических заболеваний не изучена детально. В одном исследовании сообщалось,

что по сравнению со здоровыми людьми у пациентов с аллергическим ринитом повышено число Th2, Th17 и IL-17a-продуцирующих Treg и налицо сравнимое число Th1- и Treg-клеток [10].

Наше исследование показало, что в периферической крови пациентов с аллергическим ринитом число Th17/Treg-клеток с фенотипом CD4<sup>+</sup>CD25<sup>hi</sup> FOXP3<sup>+</sup>CD127<sup>-</sup>CD196<sup>+</sup>CD39<sup>+</sup> статистически значимо снижено по сравнению со здоровыми индивидами. Данный факт требует более детального исследования и объяснения.

### Заключение

Полученные нами результаты показывают, что у пациентов с IgE-обусловленной аллергией статистически значимо меньшее число и относительная доля основных субпопуляций Т-регуляторных клеток по сравнению со здоровыми людьми. Уменьшение числа естественных Т-регуляторных клеток, в частности Treg-клеток памяти, а также индуцированных на периферии Tr1- и Th17/Treg-клеток, приводит к нарушению механизма периферической Т-клеточной толерантности, вследствие чего происходит чрезмерная активация Th2-клеток.

Следовательно, дисрегуляция иммунной системы и потеря периферической толерантности лежат в основе развития ряда широко распространённых аллергических заболеваний, таких как аллергический ринит, астма и др.

Таким образом, определение числа и доли различных субпопуляций Т-регуляторных клеток посредством проточной цитометрии можно эффективно использовать для комплексной клинико-иммунологической оценки состояния каждого пациента с IgE-обусловленной ингаляционной аллергией, в том числе в процессе специфической иммунотерапии.

**Финансирование.** Данное исследование проведено при поддержке исследовательского гранта ДН13/2/14.12.2017 Болгарского национального научного фонда.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Jutel M., Akdis C.A. T-cell regulatory mechanisms in specific immunotherapy. *Chem. Immunol. Allergy*. 2008; 94: 158-77. Doi: <https://doi.org/10.1159/000155000>
2. Zhang H., Kong H., Zeng X., Guo L., Sun X., He S. Subsets of regulatory T cells and their roles in allergy. *J. Transl. Med.* 2014; 12: 125. Doi: <https://doi.org/10.1186/1479-5876-12-125>
3. Jung M.K., Kwak J.E., Shin E.C. IL-17A-producing Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cells and human diseases. *Immune Netw.* 2017; 17(5): 276-86. Doi: <https://doi.org/10.4110/in.2017.17.5.276>
4. Li L., Boussiotis V.A. Control and regulation of peripheral tolerance in allergic inflammatory disease: therapeutic consequences. *Chem. Immunol. Allergy*. 2008; 94: 178-88. Doi: <https://doi.org/10.1159/000155086>
5. Pacheco-Gonzalez R.M., Avila C., Dávila I., García-Sánchez A., Hernández-Hernández L., Benito-Pescador D., et al. Analysis of FOXP3 gene in children with allergy and autoimmune diseases. *Allergol. Immunopathol. (Madr)*. 2016; 44(1): 32-40. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.aller.2015.01.012>
6. Akdis C.A., Akdis M. Mechanisms and treatment of allergic disease in the big picture of regulatory T cells. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009; 123(4): 735-48. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.02.030>
7. Palomares O., Martín-Fontecha M., Lauener R., Traidl-Hoffmann C., Cavkaytar O., Akdis M., et al. Regulatory T cells and immune regulation of allergic diseases: roles of IL-10 and TGF-β. *Genes Immun.* 2014; 15(8): 511-20. Doi: <https://doi.org/10.1038/gene.2014.45>
8. Wu K., Bi Y., Sun K., Wang C. IL-10-producing type 1 regulatory T cells and allergy. *Cell. Mol. Immunol.* 2007; 4(4): 269-75.
9. Xystrakis E., Boswell S.E., Hawrylowicz C.M. T regulatory cells and the control of allergic disease. *Expert. Opin. Biol. Ther.* 2006; 6(2): 121-33. Doi: <https://doi.org/10.1517/14712598.6.2.121>
10. Cheng X., Lou W., Wang C., Zhang W., Han D., Zhang L. FOXP3-marked IL-17a-producing regulatory T cells are increased in patients with allergic rhinitis. *Acta Otolaryngol.* 2012; 132(12): 1311-7. Doi: <https://doi.org/10.3109/00016489.2012>

Поступила 30.07.19

Принята в печать 24.09.19