

Сравнительный анализ цитокинов при острых респираторных инфекциях и аллергической бронхиальной астме

Т.П. Оспельникова^{1,2}, О.В. Морозова^{2,3}

¹ ФГБНУ Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова (НИИВС им.И.И.Мечникова), Москва

² ФГБУ Национальный исследовательский Центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи («НИЦЭМ им. Н.Ф.Гамалеи») Минздрава России, Москва

³ ФГБУ Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины Федерального Медико-биологического Агентства России (ФНКЦ ФХМ ФМБА), Москва

Comparative analysis of cytokines in acute respiratory infections and allergic bronchial asthma

T.P. Ospelnikova^{1,2}, O.V. Morozova^{2,3}

¹ I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russia

² National Research Center of Epidemiology and Microbiology of N.F. Gamaleya, Moscow, Russia

³ FMBA Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine, Moscow, Russia

Аннотация

При респираторных вирусных инфекциях активация экспрессии генов цитокинов Т-хелперного (Th) иммунного ответа 1, 2 и 17 типов с последующей индукцией специфического клеточного и гуморального иммунитета обеспечивают элиминацию возбудителей. При персистенции вирусов в клетках человека Th1 цитокины на ранних стадиях инфекции при отсутствии экспрессии интерферон (IFN)-стимулируемых генов заменяются на Th2 цитокины на поздних стадиях. У больных бронхиальной астмой (БА) при респираторных инфекциях активация экспрессии генов Th1 соответствовала таковой для острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ). Однако экспрессия генов IFN I и III типа в клетках респираторного тракта при ОРВИ без последующих осложнений и у больных БА существенно отличается. РНК IFN α отсутствует в носоглоточных смывах здоровых людей и больных ОРВИ, но обнаруживается в мокроте больных БА. IFN λ у здоровых и больных ОРВИ выявлен с высокими частотами и уровнями экспрессии гена, однако у больных БА его экспрессия ингибируется.

Ключевые слова

Цитокины, интерфероны, острые респираторные вирусные инфекции, персистенция вирусов, бронхиальная астма

Summary

During acute respiratory viral infections the activation of gene expression of T-helpers of types 1, 2 and 17 with subsequent induction of specific cellular and humoral immune response provide elimination of etiological agents. In case of viral persistence in human cells Th1 cytokines at the early stages of infection in the absence of interferon stimulated gene expression are replaced to Th2 cytokines at the late stages. In patients with bronchial asthma respiratory viral infections activate Th1 cytokine gene expression similar to ARVI. However, the expression of IFN genes of type I and III significantly differs. Thus, IFN α RNA is absent in nasopharyngeal swabs of healthy persons and patients with ARVI but it can be found in sputum samples of patients with BA. IFN λ RNA is detected in clinical samples of healthy people and patients with ARVI with high rate and gene expression levels but its expression is inhibited in patients with asthma.

Keywords

Cytokines, interferons, acute respiratory viral infections, virus persistence, bronchial asthma

Респираторные вирусные инфекции и врождённый иммунитет

Несмотря на широкое распространение более 300 известных респираторных вирусов в окружающей среде и среди населения всех стран вне зависимости от климатических и социально-экономических условий, заболеваемость зависит от врожденного и адаптивного иммунитета. В Российской Федерации диагностируют до 30 млн. ОРВИ в год, среди которых заболевания множественной и неуточненной этиологии из-за отсутствия диагностических систем. При этом после массовой вакцинации населения против гриппа (по данным Роспотребнадзора иммунизированы 70 млн. человек, что составляет 49% зарегистрированных граждан Российской Федерации) в 2017-19 гг. Уносительная доля вируса гриппа в общей этиологической структуре ОРВИ значительно уменьшилась. Частые респираторные инфекции свидетельствуют о дисбалансе неспецифической доиммунной устойчивости, клеточного и гуморального иммунитета [1, 2, 3].

Врожденная неспецифическая резистентность (innate immunity) включает анатомические, физиологические и воспалительные барьеры [4, 5, 6, 7, 8]. Цитокины образуют систему регуляции нормальных физиологических функций и защитных реакций организма, взаимосвязанную с нервной и эндокринной системами. Цитокины разделяют на 3 основных типа: 1) Т-хелперного пути 1 типа (Th1) (IFN, интерлейкины (IL), в частности, IL12

и др.), обеспечивающие преимущественно клеточный иммунный ответ; 2) Th2 (IL4, IL10, IL13 и др.), опосредующие гуморальный иммунитет; 3) Th17 (IL17, IL21, IL22 и др.), ответственные за элиминацию внеклеточных патогенов, аутоиммунные нарушения толерантности и воспаление тканей. Хотя для более 300 известных цитокинов характерны сложные взаимодействия, на основании отдельных субпопуляций Т-хелперов, секретирующих некоторые IL, выделяют минорные пути, такие как Th9 (IL9), возможно, ответственные за воспаление дыхательных путей и развитие аллергии (Рис. 1), и Th22, обнаруженные при воспалительных заболеваниях кожи [9].

На ранних стадиях ОРВИ в первые часы после заражения в неиммунных клетках начинается экспрессия генов ранних цитокинов преимущественно Th1 пути, включая IL1 α и β , IFN α I типа и фактор некроза опухолей (tumor necrosis factor (TNF) α). При этом выявлены отличия частот детекции и концентраций РНК этих цитокинов в крови здоровых людей и у больных ОРВИ. Необходимо отметить, что, несмотря на отличия в транскрипции РНК, содержание IFN β , γ и λ у больных гриппом и у здоровых не отличалось [10].

Позднее продуцируются поздние цитокины, в основном, Th2 пути, такие как IL6 и 8, хемоаттрактанты моноцитов (monocyte chemoattractant proteins (MCPs)) и белки воспаления макрофагов (macrophage inflammatory proteins (MIPs)) [11-16].

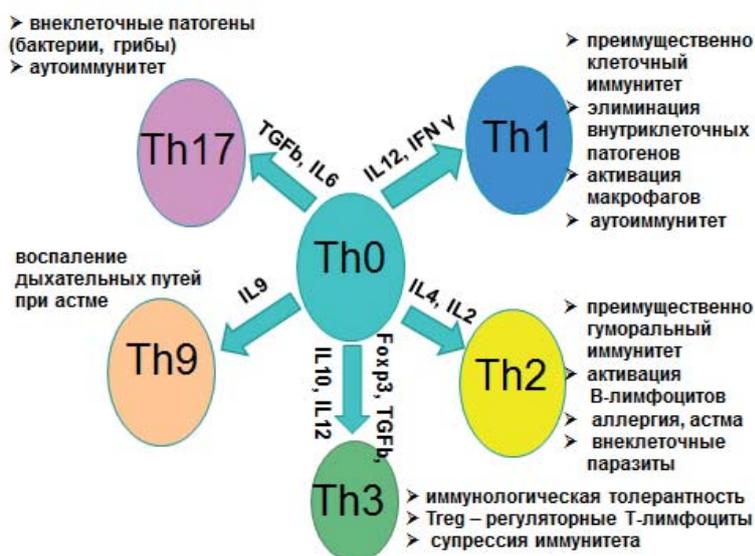


Рис. 1. Схема дифференцировки Т-хелперов

При этом повышение концентраций IFN α характерно не только для инфекции вирусом гриппа, но и при других ОРВИ, включая респираторно-синцитиальную (РС) вирусную инфекцию. Одновременный рост уровней раннего IFN α и позднего IL8 обнаружен только при тяжёлом течении гриппа [17], что может свидетельствовать о нарушениях врождённой резистентности. При инфекции вирусом парагриппа продукции раннего цитокина IL1 β не обнаружено [17].

TNF α и IL1 повышают количества белков адгезии на клетках эндотелия кровеносных сосудов, что приводит к накоплению нейтрофилов и макрофагов (МФ) в респираторном тракте. При повреждениях эпителия МФ стимулируют восстановление тканей [18]. Однако, активация транскрипции и трансляции IL1 и 6, а также IFN α и TNF α обеспечивает не только защитные реакции с последующей индукцией специфического иммунитета, но вызывает повышение температуры, лихорадку, а также влияет на нервную систему с состояниями слабости, потерей аппетита и сонливостью.

Уменьшенная продукция регуляторного IL10 и IFN γ у детей до 2 лет и у новорожденных лабораторных животных нарушает индукцию адаптивного иммунного ответа при респираторных инфекциях [19]. При этом отсутствуют специфические антитела, отмечены нарушения в системе комплемента и замедление миграции МФ в лёгкие [19].

Имунофлуоресцентный анализ 37 белков воспаления с использованием магнитных микросфер (xMAP) позволил выявить увеличение уровней 7 маркеров у больных гриппом с последующей полной элиминацией вируса без осложнений по сравнению со здоровыми людьми, включая 4 белка семейства TNF (APRIL/TNFSF13, BAFF/TNFSF13B, рецепторы sTNF-R1/sTNF-R2), IFN α 2, IL10 и белок остеопонтин. При этом 6 из 7 белков воспаления с повышенной концентрацией у больных гриппом относятся к Th1 пути (Таблица). Уменьшение количества показано для комплекса гликопротеина 130 с растворимым рецептором IL-6 gp130/sIL-6R β и матриксной металлопротеиназой MMP-1. Сбалансированный рост продукции цитокинов APRIL и BAFF, а также соответствующих рецепторов sTNF-R1 и sTNF-R2 [17] обеспечивает индукцию преимущественно клеточного Th1 иммунного ответа, вызывает повышение проницаемости капилляров, повреждения эндотелия кровеносных сосудов и образование тромбов. Белок APRIL при связывании с рецептором стимулирует апоптоз.

Специфическое взаимодействие APRIL, BAFF и рецепторов обуславливает синхронность регуляции у больных гриппом (Таблица). Повышение уровней остеопонтин приводит к активации цитокинов семейства IL12 и лимфоцитов [10].

Необходимо отметить отличия системного и мукозального врождённого иммунитета, а также особенности спектров IFN при ОРВИ РНК- и ДНК-содержащими респираторными вирусами. Так, в крови больных гриппом отсутствовала РНК IFN β , при этом РНК IFN γ выявлена в 50% носоглоточных смывов. В результате аденовирусной инфекции экспрессия гена IFN β обнаружена во всех образцах лимфоцитов, а РНК IFN γ отсутствовала как в крови, так и в смывах. Уровни экспрессии гена IFN λ у 80-100% больных ОРВИ и здоровых достоверно не отличались. В результате активации экспрессии генов IFN в клетках крови и слизистой носоглотки происходила индукция гена противовирусного белка MxA с развитием Th1 преимущественно клеточного иммунитета с элиминацией вируса без последующих осложнений [10].

Следует подчеркнуть участие Т-хелперов, продуцирующих IL17 и обеспечивающих элиминацию внеклеточных патогенов и воспаление тканей (Рис. 1) [20], а также неспецифические защитные реакции организма, при респираторных инфекциях. При РС инфекции, а также экспериментальном заражении лабораторных животных аденовирусом и вирусом гриппа А выявлен рост уровней IL17 в легких и бронхоальвеолярном секрете [21 - 23]. В результате блокады рецепторов для IL17 происходит замедлению миграции нейтрофилов в легкие, уменьшение активности миелопероксидазы и бактериальные осложнения гриппозной инфекции [5]. Таким образом, при ОРВИ, как и при других вирусных и бактериальных инфекциях, происходит перекрёстная регуляция альтернативных путей Th1, Th2 и Th17 посредством альтернативных цитокинов и цитокинов-антагонистов. Необходимо отметить качественные и количественные отличия цитокинов в крови и на слизистых оболочках [5, 21 - 24].

После продукции IFN происходит активация экспрессии ISG, среди которых общими являются ISG15, IL16, 2'5'-олигоаденилат синтетаза подобный ген (OASL), адгезионный G-связываемый рецептор E5 (ADGRE5) [5].

Кроме индукции врождённой резистентности основных Th1, Th2, Th17 путей и последующего специфического преимущественно клеточного иммунитета цитокины при респираторных инфекциях, включая инфекцию вирусом гриппа,

Таблица. Результаты определения концентраций (пг/мл) биомаркеров воспаления в сыворотке крови больных гриппом и здоровых доноров методом мультиплексного иммунофлуоресцентного анализа xMAP с использованием магнитных микросфер

Цитокины		Грипп		Контроль		Достоверность отличий	
Th1		Me	min÷max	Me	min÷max	P<	
Семейство IFN	IFN α 2	12,1	6÷73	3,8	2,5÷11,7	0,05	↑
	IFN β	79	48÷113	79	55÷105	0,2	
	IFN γ	2,9	1,3÷6,1	2,1	1,3÷4,8	0,2	
	IL-29/IFN λ 1	5,9	3,2÷19,6	3,2	0,9÷9	0,1	
	IL-28A/IFN λ 2	6,3	3,1÷10,8	5,6	3,7÷28,8	0,7	
Семейство TNF	APRIL/ TNFSF13	3333	416÷7367	491	291÷2860	0,05	↑
	BAFF/ TNFSF13B	11680	4888÷16770	3242	2896÷4781	0,001	↑
Рецептор TNF	s TNF-R1	1390	647÷2505	787	390÷1405	0,05	↑
Рецептор TNF	s TNF-R2	8272	3774÷12350	2710	1092÷6040	0,0001	↑
	LIGHT / TNFSF14	<0,65		<0,65		1	
	TWEAK / TNFSF12	1006	617÷2469	1784	586÷2423	0,1	
	s CD30 / TNFRSF8	277	217÷1149	156	82÷514	0,1	
Семейство IL12	IL-12(p40)	6,4	2,3÷20,9	4,3	0,6÷26,3	0,7	
	IL-12(p70)	0,12	0,03÷0,4	0,08	0,03÷1,2	0,1	
	IL-27(p28)	<0,45		<0,45		1	
	IL-35 – Treg	44	22÷77	39	26÷62	0,2	
Индуктор IL12	Остеопонтин	17860	8210÷40170	5562	2181÷8423	0,0001	↑
	IL2	0,5	0,1÷0,8	0,4	0,2÷0,9	0,4	
	IL-32	0,8	0,1÷30,1	0,4	0,1÷15,4	0,4	
	IL-34	<7,14		<7,14		1	
	Пентраксин-3	808	127÷2634	433	134÷1265	0,1	
	Хитиназа-подобный белок 3	7718	3125÷11220	7822	3018÷15100	0,5	
Th2							
Семейство IL10	IL-10 – Treg	1,65	0,1÷2,84	0,06	0,01÷1,6	0,001	↑
	IL-19	1,3	0,3÷5	0,5	0,3÷3,2	0,1	
	IL-20	9,2	5,2÷16,4	8,6	5,2÷25,2	0,6	
	IL-22	2,2	0,5÷3,5	0,8	0,02÷4,4	0,2	
	IL-26	45,1	32÷138	16,8	10,4÷164	0,2	
Индуктор Th2	TSLP	34	12÷60	22	14÷44	0,1	
Хемокин	IL-8	9,2	1,1÷19,6	10,9	5÷53,8	0,2	
Индукторы Th17							
Семейство IL6	IL-6Ra	6815	3543÷9367	7343	3863÷13250	0,3	
Рецептор IL-6	gp130/sIL-6R β	49270	34060÷55220	66710	27830÷89030	0,05	↓
	IL-11	0,02		0,02		1	
Матриксные металлопротеиназы (MMP)							
	MMP-1	264	21÷944	1471	79÷3644	0,005	↓
	MMP-2	2443	953÷6941	3560	1952÷5911	0,2	
	MMP-3	2442	619÷6982	2118	1006÷7637	0,2	
Белки воспаления							
	Остеокальцин	810	383÷1809	627	251÷1422	0,2	
	sCD163	1252	396÷2167	1214	511÷2635	0,5	

Примечания:

APRIL/ TNFSF13 - индуцирующий пролиферацию лиганд или лиганд суперсемейства фактора некроза опухолей номер 13 (a proliferation-inducing ligand (APRIL), также известный как tumor necrosis factor ligand superfamily member 13 (TNFSF13)).

BAFF/ TNFSF13B - активирующий фактор В-клеток (B-cell activating factor (BAFF), также известный как лиганд суперсемейства фактора некроза опухолей номер 13B (tumor necrosis factor ligand superfamily member 13B (TNFSF13B)).

s TNF-R1 и s TNF-R2 - растворимые рецепторы фактора некроза опухолей 1 и 2 (the soluble receptors of tumor necrosis factor 1 and 2).

LIGHT/TNFSF14 – гомолог лимфотоксина, индуцирующий экспрессию и конкурирующий с гликопротеином D вируса простого герпеса за связывание с медиатором проникновения герпесвирусов, рецептор экспрессируемый на Т-лимфоцитах (homologous to lymphotoxin, exhibits inducible expression and competes with HSV glycoprotein D for binding to herpesvirus entry mediator, a receptor expressed on T lymphocytes (LIGHT)), также известный как член суперсемейства фактора некроза опухолей номер 14 (tumor necrosis factor superfamily member 14 (TNFSF14)).

TWEAK/TNFSF12 – родственный фактору некроза опухолей (ФНО) слабый индуктор апоптоза (TNF-related weak inducer of apoptosis (TWEAK), также известный как лиганд суперсемейства ФНО номер 12 (tumor necrosis factor ligand superfamily member 12 (TNFSF12)).

sCD30/TNFRSF8 - растворимый кластер дифференциации 30 (soluble cluster of differentiation 30 (sCD30)), также известный как рецептор суперсемейства ФНО 8 (TNF receptor superfamily member 8 (TNFRSF8)).

Остеопонтин (Osteopontin), также известный как костный сиалопrotein I (BSP-1 или BNSP)), ранний активатор Т-лимфоцитов (early T-lymphocyte activation (ETA-1)), секретируемый фосфопротеин (secreted phosphoprotein 1 (SPP1)), фактор устойчивости к риккетсиям (Rickettsia resistance (Ric)).

Пентраксин (Pentraxin) -3 – белок 3, подобный пентраксину (pentraxin-related protein (PTX) 3), также известный как индуцируемый ФНО белок гена 14 (TNF-inducible gene 14 protein (TSG-14)).

Хитиназа-3-подобный белок - chitinase-3-like protein 1 (CHI3L1), также известный как секретируемый гликопротеин, кодируемый геном CHI3L1, который экспрессируется в астроцитах и хондроцитах и ассоциирован с нейровоспалительными заболеваниями, бронхиальной астмой, фиброзом и карциномой (YKL-40 – название включает три N-концевых аминокислотных остатка секретируемой формы и молекулярную массу приблизительно ~

могут вызывать увеличение проницаемости кровеносных сосудов, некроз тканей [17] и усиление патогенеза [12, 13, 15]. При ОРВИ активации минорных субпопуляций Т-хелперов, включая Th9 и Th22, не обнаружено [10].

Цитокины при персистенции возбудителей ОРВИ

По мере развития высокочувствительных и специфичных молекулярных методов детекции накапливаются данные о персистенции респираторных вирусов в клетках крови млекопитающих, включая человека, где они недоступны для антител. В результате изменения биологических свойств и аттенуации вирусов может происходить взаимная адаптация патогенного вируса и хозяина. Персистенция респираторных вирусов в клетках иммунной системы сопровождается подавлением клеточного иммунитета [25]. ОРВИ, возможно, не заканчиваются полной элиминацией вируса, а могут переходить в хроническую форму с периодическими обострениями заболевания при ослаблении иммунной системы [26, 27, 28].

После заражения линий клеток карциномы гортани человека Her-2 и фибробластов лёгких эмбриона человека современными изолятами вируса гриппа А 2016-2018 годов из носоглоточных смывов или референсным штаммом вируса гриппа А/Н3N2 Aichi 1/68) и последовательных 10 пассажей вирусную РНК выявляли более 1 месяца с пороговыми циклами флуоресценции $Ct=2238$, что соответствовало менее 10 геном-эквивалентов на клетку. Титры в реакции гемагглютинации (РГА) с эритроцитами человека от 1:16 до 1:64 также свидетельствовали о малых вирусных нагрузках. Не исключены изменения генетических и гемагглютинирующих свойств персистирующе-

го вируса гриппа. В результате внутриклеточной презентации вирусных антигенов происходила индукция экспрессии генов цитокинов. Спектры цитокинов для разных изолятов вируса гриппа А и разных культур клеток человека не отличались. На ранних стадиях инфекции с 1 по 7 пассажи характерны высокие уровни экспрессии генов IFN α , β , γ , λ при отсутствии РНК белка МхА, индуцируемой IFN 1 типа, и IL 2. Индексы поляризации ИП<1, определяемые по соотношениям IL4:IFN γ , свидетельствовали о Th1 ответе. На поздних стадиях персистенции с 8 по 10 пассажи РНК IFN α и β 1 типа не выявлена, уровни экспрессии IFN γ и λ были понижены в 5-10 раз, наряду с сохранением высоких значений для IL 6, 10, 17, 23 с ИП>1. Таким образом, при моделировании персистенции вируса гриппа А в культурах клеток человека количества вирионов менее 10 на клетку не вызывали цитопатического эффекта. Длительное пассирование возможно для разных изолятов вируса гриппа А и определяется особенностями клеточных культур человека. Выявлены изменения спектров цитокинов с преобладанием Th1 ответа на протяжении первых 7 пассажей с высокими уровнями РНК IFN, характерными и для острой вирусной инфекции, с постепенным снижением до полного отсутствия РНК IFN α и β с переключением на Th2 цитокины. При отсутствии экспрессии ISG не обнаружена элиминация вируса гриппа в течение 1 месяца наблюдений.

Цитокины при БА

Осложнения ОРВИ включают пневмонии, развитие и обострения БА с воспалением дыхательных путей, повышенной секрецией слизи и гиперчувствительностью бронхов. Повышенный риск развития БА изначально ассоциировали с РС вирусом [29]. Позднее показана корреля-

ция БА с другими респираторными вирусами, в частности, с риновирусом человека [28, 30 - 32]. Пациенты с БА более восприимчивы к риновирусной инфекции из-за повышенной экспрессии гена белка межклеточной адгезии (intercellular adhesion molecule (ICAM-1)), который является рецептором риновируса А [33]. Помимо этого, вирусы гриппа А и В, парагриппа и аденовирусы также могут способствовать развитию и обострению БА [5, 28, 29, 33]. В 36,2±7,1 % клинических образцов больных БА в ремиссии детектировали риновирус человека, РС вирус, вирусы гриппа и парагриппа, а также аденовирус с высокими частотами смешанных инфекций 35,7±13,3 % [10, 28, 34, 35].

Вирусные инфекции вызывают обострения БА и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [23, 28 - 31, 33, 36 - 40]. Инфекции могут приводить к подавлению или отмене иммунной толерантности к аллергену у генетически предрасположенных больных. Регуляция активности Т-лимфоцитов и продукция IL10 способны восстановить толерантность [41]. При обострениях аллергических заболеваний повышаются уровни экспрессии генов IL10 и TGFβ при одновременном уменьшении количества регуляторных Т-лимфоцитов (Treg). Дефицит регуляторных В-лимфоцитов (Breg) также приводит к тяжелым аллергическим последствиям [42]. Компенсаторная терапия недостатка Breg, возможно, обеспечит устойчивость к аллергическим заболеваниям [43]. Breg могут подавлять дифференцировку Т-клеток [44]. Breg способствуют толерантности, ингибируют аутоиммунные воспалительные реакции и ограничивают развитие персистентных инфекций. Секретируемый Breg IL10 ингибирует провоспалительные цитокины и координирует дифференцировку Т-клеток. При БА апоптоз связан с цитокиновой системой. Нарушения апоптоза лимфоцитов могут приводить к аутоиммунным заболеваниям [45].

Несмотря на то, что IL9 взаимосвязан с цитокинами Th2 иммунного ответа, его секреция минорной субпопуляцией Т-хелперов, отличающихся от лимфоцитов основных типов Th1, Th2 и Th17, позволила выделить Th9 ответ, вовлеченный в развитие аллергического воспаления [9]. При одновременном действии TGFβ и IL4 предшественники Т-хелперов дифференцируются в клетки Th9, секретирующие IL9 и IL10. При этом продукция регуляторного противовоспалительного IL10 не препятствует аллергизации и аутоиммунным процессам под влиянием IL9 [9].

В мокроте пациентов с тяжелой БА обнаружены высокие уровни IL17, что связано с индукцией нейтрофильного воспаления дыхательных путей, нечувствительности к стероидам, профилем эпителиальных клеток и ремоделированием дыхательных путей [46]. IL37 подавляет продукцию провоспалительных цитокинов, опосредуя контроль аллергизации при БА [47]. IL 33 является регулятором функций тучных клеток, что можно применять при терапии аллергических и воспалительных заболеваний [48].

Дисбаланс экспрессии генов IFN в отсутствие экспрессии гена IFNβ, обнаружение РНК IFNα в образцах 58,3% и РНК IFNλ - в образцах 42,9% вместе с низким уровнем IFN-стимулированного противовирусного белка РНК MxA, выявлены в индуцированной мокроте пациентов с БА, выявлен функциональный дефицит IFNα/γ, секретируемых лейкоцитами крови [28, 49 - 51]. Концентрации провоспалительных цитокинов и особенно IFN γ (P<0,001) значительно превышали контрольные значения у здоровых доноров. Дополнительный рост продукции TNF α и IL 6 был выявлен у пациентов с обострением БА [28, 33] и ХОБЛ [40]. Повышенные уровни провоспалительных цитокинов сопровождались нормальными концентрациями регуляторного IL10. Кроме того, количества TGFβ, ответственного за индукцию клеток Th17 для удаления внеклеточных патогенов и воспаления тканей, были пониженными. Индукция провоспалительных цитокинов, обусловленная респираторными вирусами и дисбалансом IFN, может вызывать аллергическое воспаление [28]. Индукция врожденного и адаптивного иммунитета обеспечивала элиминацию респираторных вирусов и выздоровление пациентов без осложнений. Регуляторные Т-клетки памяти (mTregs) сохраняются в течение длительного времени после инфекции вирусом гриппа [52].

У больных БА провоспалительные цитокины IL1β, 8 и IFNγ детектировали во всех образцах индуцированной мокроты; в то время как IFNα, TNFα IL4, IL6, и TGFβ - только в части образцов (11-44%) [28]. Индекс поляризации (ИП) иммунного ответа, определяемый по отношению концентраций IFNγ:IL4 =1,9 у взрослых больных БА также свидетельствовал о Th1 пути. Нарушения экспрессии генов IFN при отсутствии экспрессии гена IFNβ, детекции РНК IFNα в 58,3% образцов и РНК IFNλ в 42,9% образцов наряду с низким уровнем РНК MxA показаны для образцов мокроты больных БА. Нарушение баланса в системе цитокинов со сдвигом в сто-

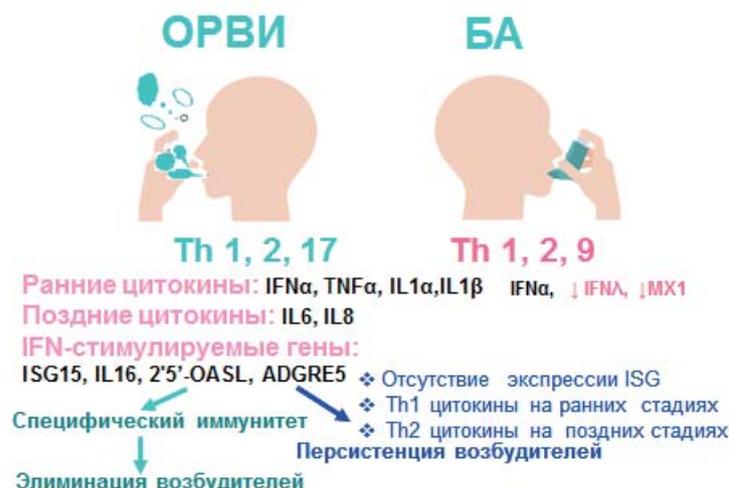


Рис. 2. Схема активации экспрессии генов цитокинов при респираторных инфекциях и БА

рону повышения уровня провоспалительных цитокинов, дефицит противовоспалительных цитокинов и дисбаланс IFN могут вызывать аллергические воспаления.

Помимо цитокинов Th1, Th2 и Th17 путей при БА выявлена продукция IL9 CD4+ T-хелперами, которые относят к Th9 клеткам, возможно, ответственным за воспаление дыхательных путей при БА. В периферической крови больных БА возрастала доля Th9 клеток, секретирующих повышенные концентрации IL9, которые статистически достоверно отличались от аналогичных параметров пациентов с аллергическим ринитом и здоровых людей. Эти изменения приводили к замедлению апоптоза эозинофилов у больных БА [45].

Заключение

Отличия спектров IFN при ОРВИ без последующих осложнений и БА с вирусными инфекциями включали:

1. IFN α , отсутствующий в смывах здоровых людей и больных ОРВИ и детектируемый в мокроте у больных БА;
2. IFN λ с высокими частотами и уровнями экспрессии гена у здоровых и больных ОРВИ и значительным ингибированием с детекцией только в 42,9% образцов от больных БА;
3. Низкие уровни РНК гена MX1, индуцируемого IFN α/β и кодирующего белок MxA, у больных БА по сравнению со здоровыми людьми и пациентами с ОРВИ могут свидетельствовать об интерфероновой недостаточности.

Литература

1. Seth R.B., Sun L., Chen Z.J. Antiviral innate immunity pathways. *Cell. Research*. 2006; 16: 141-147.
2. Medzhitov R. Innate immunity: quo vadis? *Nat. Immunol.* 2010; 11(7): 551-553.
3. Biron C.A. Yet another role for natural killer cells: cytotoxicity in immune regulation and viral persistence. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2012; 109(6): 1814-1815.
4. Оспельникова Т.П. Роль интерферона при гриппе и генитальном герпесе. *Вопросы вирусологии*. 2013; 5: 4-10
5. Sampson DL, Fox BA, Yager TD, et al. A Four-Biomarker Blood Signature Discriminates Systemic Inflammation Due to Viral Infection Versus Other Etiologies. *Sci Rep*. 2017; 7(1):2914. doi: 10.1038/s41598-017-02325-8.
6. Караулов А.В., Афанасьев С.С., Алёшкин В.А., и др. Роль рецепторов врожденного иммунитета в инфекционной патологии и поддержании гомеостаза ор-

- ганизма. *Инфекционные болезни*. 2018; 16(1): 70–78. DOI: 10.20953/1729-9225-2018-1-70-78.
7. Gankovskaya LV, Bykova VP, Namasova-Baranova LS, et al. Innate immunity gene expression by epithelial cells of upper respiratory tract in children with adenoid hypertrophy. *Auris Nasus Larynx*. 2018. pii: S0385-8146(17)30288-2. doi: 10.1016/j.anl.2017.11.011.
8. Черешнев В.А., Черешнева М.В. Иммунологические механизмы локального воспаления. *Медицинская иммунология*. 2011; 13(6): 557-568.
9. Хайдуков С.В. Малые субпопуляции Т-хелперов (Th наивные тимические, Th наивные центральные, Th9, Th22 и CD4+CD8+ дважды положительные Т-клетки). *Медицинская иммунология*. 2013, 15(6): 503-512.
10. Оспельникова Т.П., Морозова О.В., Андреева С.А., и др. Особенности биомаркеров воспаления при гриппе. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии* 2018; 3: 67-73.

11. Kopitar-Jerala N. The Role of Interferons in Inflammation and Inflammation Activation. *Front Immunol.* 2017; 8:873. doi: 10.3389/fimmu.2017.00873. eCollection 2017.
12. Van Reeth K. Cytokines in the pathogenesis of influenza. *Vet Microbiol.* 2000; 74(1-2):109-16.
13. Julkunen I., Pirhonen J., Ronni T., Melén K., Matikainen S. Molecular pathogenesis of influenza A virus infection and virus-induced regulation of cytokine gene expression. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2001; 12(2-3):171-80.
14. Ершов Ф.И., Наровлянский А.Н., Мезенцева М.В. Ранние цитокиновые реакции при вирусных инфекциях. Цитокины и воспаление. 2004; 3(1): 3-6.
15. Trinchieri G. Type I interferon: friend or foe? *J. Exp. Med.* 2010; 207: 2053-2063.
16. Chen X, Liu S, Goraya MU, Maarouf M, Huang S, Chen JL. Host Immune Response to Influenza A Virus Infection. *Front Immunol.* 2018; 9:320. doi: 10.3389/fimmu. 2018.00320. eCollection 2018. Review.
17. Иванов В.В., Шипилов М.В. Провоспалительные цитокины и их значение при гриппе рН1N1. *Медиц. вестник Северного Кавказа.* 2012; 4: 70-72.
18. Puttur F, Gregory LG, Lloyd CM. Airway macrophages as the guardians of tissue repair in the lung. *Immunol Cell Biol.* 2019; 97(3):246-257. doi: 10.1111/imcb.12235.
19. Verhoeven D, Perry S. Differential mucosal IL-10-induced immunoregulation of innate immune responses occurs in influenza infected infants/toddlers and adults. *Immunol Cell Biol.* 2017; 95(3):252-260. doi: 10.1038/icb.2016.91
20. Patel DD, Kuchroo VK. Th17 Cell Pathway in Human Immunity: Lessons from Genetics and Therapeutic Interventions. *Immunity.* 2015; 43(6):1040-51. doi: 10.1016/j.immuni.2015.12.003.
21. Busse W.W., Lemanske R.F., Gern J.E. The Role of Viral Respiratory Infections in Asthma and Asthma Exacerbations. *Lancet.* 2010; 376(9743): 826-834.
22. Bai Y, Zhou Q, Fang Q, et al. Inflammatory Cytokines and T-Lymphocyte Subsets in Serum and Sputum in Patients with Bronchial Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Med Sci Monit.* 2019; 25: 2206-2210. doi: 10.12659/MSM.913703
23. Watson A, Spalluto CM, McCrae C, et al. Dynamics of IFN- β Responses During Respiratory Viral Infection: Insights for Therapeutic Strategies. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019. doi: 10.1164/rccm.201901-0214OC.
24. Оспельникова Т.П., Зарембо Н.В., Конищева А.Ю., и др. Биологическая активность интерферонов в период обострения бронхиальной астмы на фоне острых респираторных вирусных инфекций. *Российский аллергологический журнал.* 2019; т.16, 1:115-117
25. Романцов М. Г., Мельникова И. Ю., Ершов Ф. И. Респираторные заболевания у часто болеющих детей. Под редакцией Ф.И. Ершова. Раздел 1. Клиническое значение персистенции респираторных вирусов и роль интерферона. Москва. Изд. группа «ГЭОТАР-Медиа», 2015.
26. Ровнова З.И., Исаева Е.И. Детекция антигенов вирусов гриппа А и В в крови здоровых доноров. *Вопросы вирусологии* 1990, 35(3) 190-193.
27. Зуев В.А. Медленные инфекции человека и животных. *Вопросы вирусологии.* 2014; 59(5): 5-12
28. Ospelnicova T.P., Morozova O.V., Isaeva E.I., et al. Respiratory Viruses and Proinflammatory Cytokines Imbalance in Adults and Children with Bronchial Asthma. *Journal of Infectious Diseases & Preventive Medicine.* 2016, 4:2, Volume 4 • Issue 2 • 1000138 DOI: 10.4172/2329-8731.1000138
29. Moser S., Peroni D.G., Comberiat P, Piacentini G.L. Asthma and viruses: is there a relationship? *Front Biosci (Elite Ed).* 2014; 6: 46-54.
30. Rajput C, Walsh MP, Eder BN, et al. Rhinovirus infection induces distinct transcriptome profiles in polarized human macrophages. *Physiol Genomics.* 2018;50(5):299-312. doi: 10.1152/physiolgenomics.00122.2017.
31. Johnston S. Experimental models of rhinovirus-induced exacerbations of asthma: where to know? *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 168: 1145-1146.
32. Jikura K., Katsunuma T., Saika S., et al. Peripheral blood mononuclear cells from patients with bronchial asthma show impaired innate immune responses to rhinovirus in vitro. *Int Arch Allergy Immunol.* 2011; 155 Suppl 1: 27-33.
33. Gern JE. Virus/Allergen Interaction in Asthma Exacerbation. *Ann Am Thorac Soc.* 2015; 12 Suppl 2:S137-43. doi: 10.1513/AnnalsATS.201503-153AW.
34. Оспельникова Т.П., Морозова О.В., Андреева С.А., и др. Отличия спектров РНК интерферонов и интерферон-индуцируемого гена MX1 при гриппозной и аденовирусной инфекциях. *Иммунология.* 2018; 39 (5-6): 290-293 DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0206-4952-2018-39-5-6-290-293>
35. Оспельникова Т.П., Морозова О.В., Исаева Е.И., и др. Респираторные вирусы и бактерии, антитела и цитокины у больных с фенотипом бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких. *Пульмонология.* 2014; 5: 46-51.
36. Kato M, Suzuki K, Yamada Y, et al. Virus detection and cytokine profile in relation to age among acute exacerbations of childhood asthma. *Allergol Int.* 2015; 64 Suppl:S64-70. doi: 10.1016/j.alit.2015.06.008.
37. Saravia J, You D, Shrestha B, et al. Respiratory Syncytial Virus Disease Is Mediated by Age-Variable IL-33. *PLoS Pathog.* 2015; 11(10):e1005217. doi: 10.1371/journal.ppat.1005217. eCollection 2015 Oct.
38. Seemungal T, Harper-Owen R, Bhowmik A, et al. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 164(9):1618-23.
39. Gao YH, Guan WJ, Xu G, et al. The role of viral infection in pulmonary exacerbations of bronchiectasis in adults: a prospective study. *Chest.* 2015; 147(6):1635-1643. doi: 10.1378/chest.14-1961.
40. Zhao CL, Huang JW, Zhang L, et al. Respiratory virus infections and inflammatory cytokines in hospitalized patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 2018; 41(12):942-948. doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2018.12.009.
41. Baecher-Allan C, Wolf E, Hafler DA. MHC class II expression identifies functionally distinct human regulatory T cells. *J Immunol.* 2006; 176(8):4622-31.
42. Ding T, Yan F, Cao S, Ren X. Regulatory B cell: New member of immunosuppressive cell club. *Hum Immunol.* 2015; 76(9):615-21. doi: 10.1016/j.humimm.2015.09.006.
43. Braza F, Chesne J, Castagnet S, et al. Regulatory functions of B cells in allergic diseases. *Allergy.* 2014; 69(11):1454-63. doi: 10.1111/all.12490.
44. Menon M, Rosser EC, Mauri C. Identification and Isolation of Regulatory B Cells in Mouse and Human. *Methods Mol Biol.* 2019;1899:55-66. doi: 10.1007/978-1-4939-8938-6_5.
45. Hoppenot D, Malakauskas K, Lavinskienė S, et al. Peripheral blood Th9 cells and eosinophil apoptosis in asthma patients. *Medicina (Kaunas).* 2015; 51(1):10-7. doi: 10.1016/j.medic.2015.01.001.
46. Chesné J, Braza F, Mahay G, et al. IL-17 in severe asthma. Where do we stand? *Am J Respir Crit Care Med.* 2014 Nov 15;190(10):1094-101. doi: 10.1164/rccm.201405-0859PP.
47. Charrad R, Berraies A, Hamdi B, et al. Anti-inflammatory activity of IL-37 in asthmatic children: Correlation with inflammatory cytokines TNF- α , IL- β , IL-6 and IL-17A.

Immunobiology. 2016; 221(2):182-7. doi: 10.1016/j.imbio.2015.09.009.

48. Saluja R, Khan M, Church MK, Maurer M. The role of IL-33 and mast cells in allergy and inflammation. Clin Transl Allergy. 2015; 5:33. doi: 10.1186/s13601-015-0076-5. eCollection 2015.

49. Оспельникова Т. П., Морозова О. В., Исаева Е. И., и др. Интерфероны I, II, III типов и противовирусный белок МхА в крови и смывах у больных при острых респираторных вирусных инфекциях. Российский иммунологический журнал. 2016. (ISSN (print): 1028-7221) (<http://www.naukaran.com/zhurnali/katalog/rossijskij-immunologicheskij-zhurnal/>), Том 10 (19), № 2 (1): 378-380.

50. Оспельникова Т. П., Морозова О. В., Исаева Е. И., и др. Вирусы и цитокины у взрослых и детей с бронхиальной астмой. Российский иммунологический журнал. Том 10 (19), № 2 (1): 380-382.

51. Haller O, Arnheiter H, Pavlovic J, Staeheli P. The Discovery of the Antiviral Resistance Gene Mx: A Story of Great Ideas, Great Failures, and Some Success. Annu Rev Virol. 2018; 5(1):33-51. doi: 10.1146/annurev-virology-092917-043525.

52. Lu C, Zanker D, Lock P, Jiang X, Deng J, Duan M, Liu C, Faou P, Hickey MJ, Chen W. Memory regulatory T cells home to the lung and control influenza A virus infection. Immunol Cell Biol. 2019; 97(9):774-786. doi: 10.1111/imcb.12271.

Сведения об авторе:

Оспельникова Татьяна Петровна. Место работы: ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова, ФГБУ Национальный исследовательский Центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи («НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи») Минздрава России, Москва. Тел. +7 903 5213260, e-mail: ospelnikovat@mail.ru.

Морозова Ольга Владимировна. Место работы: ФГБУ Национальный исследовательский Центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи («НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи») Минздрава России, ФГБУ Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины Федерального Медико-биологического Агентства России (ФНКЦ ФХМ ФМБА), Москва.

Статья участвует в конкурсе публикаций 2019 г. в категории "Имунопатология". Страница голосования: <https://vk.com/immunopathology>