

## Возможная роль трансформирующего фактора роста $\beta$ как маркерного цитокина Т-хелперов типа 3 в патогенезе atopического дерматита

*Пронина Н.А., Свиридова В.С., Денисов А.А., Климов В.В., Кологривова Е.Н.*

## Possible role of transforming growth factor $\beta$ as a marker cytokine of type 3 T-helpers in atopical dermatitis pathogenesis

*Pronina N.A., Sviridova V.S., Denisov A.A., Klimov V.V., Kologrivova Ye.N.*

*Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск*

© Пронина Н.А., Свиридова В.С., Денисов А.А. и др.

На основании анализа существующих сведений о клеточных и молекулярных механизмах аллергического воспаления рассматривается роль трансформирующего фактора роста  $\beta$  (ТФР- $\beta$ ) в патогенезе atopического дерматита. Представлены современные данные об основных субпопуляциях Т-хелперных (Тх) лимфоцитов, включая Тх1, Тх2, Тх3. Охарактеризованы функции регуляторных субпопуляций Т-клеток и продуцируемых ими цитокинов. Основное внимание акцентируется на структуре и биологической активности ТФР- $\beta$  как главного цитокина Тх3. Всесторонне обсуждаются имеющиеся в настоящее время сведения о влиянии ТФР- $\beta$  на различные клеточные популяции и механизмы реализации его биологической активности. Обобщена информация, касающаяся механизмов цитокиновой регуляции при atopическом дерматите. Проведен глубокий анализ возможного участия ТФР- $\beta$  в формировании дисбаланса на уровне Тх1 и Тх2, в нарушениях гистологической структуры дермы и хронизации аллергического воспаления.

**Ключевые слова:** ТФР- $\beta$ , atopический дерматит, патогенез.

The role of transforming growth factor  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) in atopical dermatitis pathogenesis is discussed basing on the analysis of existing data of cellular and molecular mechanisms of allergic inflammation. Up-to date data of the main T-helper (T-h) lymphocyte subpopulations including Тх1, Тх2, Тх3 has been presented. Functions of regulatory T-cell populations and produced cytokines have been described. The main attention has been accented on the TGF- $\beta$  structure and biological activity as a main Тх3 cytokine. The current information of TGF- $\beta$  influence on different cell populations and its biological activity realization mechanism is thoroughly discussed. Information relating to the mechanism of cytokine regulation during atopical dermatitis has been summarized. A deep analysis of possible participation of TGF- $\beta$  in disbalance formation on Тх1 and Тх2 levels, in disturbances of histological derma structure and allergic inflammation timing has been made.

**Key words:** TGF- $\beta$ , atopical dermatitis, pathogenesis.

УДК 615.5–056.3:612.017.1

### Введение

Показатель распространенности atopического дерматита (АД), впервые выявленного в детстве и в дальнейшем проявляющегося у взрослых, составляет 40–65% от всех аллергических заболеваний. В России ежегодно диагноз atopического дерматита впервые устанавливается у 240–

250 человек на 100 тыс. населения. Уровень инвалидизации при данном заболевании составляет 8% [2], поэтому atopический дерматит продолжает оставаться важной медицинской и социальной проблемой.

По существующим представлениям, важнейшим звеном иммунной дисфункции при АД является клеточный иммунитет, дефект которого на-

блюдается как на количественном (снижение числа Т-клеток), так и на функциональном (нарушение продукции цитокинов и клеточноопосредованных реакций) уровнях.

### **Субпопуляции Т-хелперов**

Межклеточные взаимодействия играют ключевую роль на разных этапах становления и функционирования иммунной системы. Они определяют развитие иммуноцитов, направление их миграции, осуществление многих эффекторных функций. Однако наибольшим своеобразием и специфичностью обладают межклеточные взаимодействия, реализуемые в процессе развития иммунного ответа. Вскоре после открытия межклеточной кооперации стало ясно, что хелперная функция Т-лимфоцитов реализуется двояко: через прямые межклеточные контакты и через выделение цитокинов.

Т-хелперы дифференцируются в несколько функционально различающихся субпопуляций. По набору продуцируемых цитокинов Т-клетки делят на Т-хелперы Тх1 и Тх2. Тх1 продуцируют ИЛ-2, ИЛ-12, ИФН-γ, фактор некроза опухоли α, а Тх2 секретируют ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6 [20]. Субпопуляция Тх0 с невысокой интенсивностью экспрессирует гены всех характерных для остальных типов Тх цитокинов.

В последнее время все большее внимание в патогенезе atopических заболеваний уделяется новой регуляторной субпопуляции Т-клеток – Т-хелперам типа 3. Эти клетки нарабатывают ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10. Маркерным цитокином этой субпопуляции считается трансформирующий фактор роста β (ТФР-β) [4, 5, 23]. Важность ТФР-β для супрессии активации Т-клеток демонстрирует тот факт, что у дефицитных по ТФР-β-гену мышей Т-клеточный ответ угнетался в 38% по сравнению с 95% в исходной, недефицитной по ТФР-β-гену популяции. Кроме того, по данным некоторых авторов, в экспериментальных моделях ТФР-β индуцировал состояние толерантности [4, 5].

### **Функции ТФР-β**

Семейство ТФР-β представлено ТФР-β1, -2, -3 — белками с молекулярной массой 25 кД. Чтобы стать биологически активным, гомодимер должен подвергнуться протеолитическому расщеплению

[26]. ТФР-β имеет шесть типов рецепторов, которые являются мембраносвязанными белками [6].

ТФР-β является цитокином, обладающим супрессорным влиянием на динамику иммунного ответа, противовоспалительным эффектом, защищающим организм от избыточной продукции макрофагами и другими клетками воспаления цитотоксических соединений. Однако конечный эффект ТФР-β зависит от типа клетки-мишени, стадии ее дифференцировки, состояния внеклеточного матрикса, концентрации других цитокинов [28]. Двойственный эффект ТФР-β обусловлен тем, что он действует как на покоящиеся, так и на активированные клетки. Покоящиеся, незрелые клетки ТФР-β стимулирует, в то время как та же самая популяция клеток, но активированных, им угнетается [28]. Некоторые авторы [27] утверждают, что локально ТФР-β усиливает воспаление, в то время как системно — ингибирует его. Возможно, этот эффект обусловлен влиянием на эндотелиальные клетки, на которых он, ингибируя экспрессию Е-селектина, блокирует адгезию лейкоцитов и их проникновение в очаг воспаления.

Таким образом, эффект ТФР-β может быть как провоспалительным [25, 29], так и противовоспалительным [14]. Последний, как правило, превалирует, что является важным фактором в защите организма от избыточной продукции клетками воспаления цитотоксических соединений. Его противовоспалительный эффект дублируется другими цитокинами, в частности ИЛ-4 [8].

Однако в начальной стадии инициации воспаления ТФР-β, выделяемый тромбоцитами, может играть роль хемоаттрактанта для моноцитов, способствовать их дифференцировке в макрофаги, даже стимулировать продукцию провоспалительных хемокинов и самого ТФР-β уже макрофагами. И только при прогрессировании воспаления и накоплении ТФР-β его эффекты приобретают характер противовоспалительных [10].

Продукция ТФР-β индуцируется ИЛ-2, он может и аутоиндуцировать собственный синтез [27]. Стимулирующее влияние на выделение этого цитокина оказывает также ИЛ-4. Блокируется выработка данного цитокина ИЛ-7 и ИЛ-10.

Показано, что ТФР-β угнетает пролиферативный ответ Т-клеток [16], что, вероятно, опосредуется несколькими путями:

1) ТФР-β подавляет экспрессию на Т-клетках рецепторов к ИЛ-1 [9], что приводит к снижению их способности реагировать на антигенную стимуляцию;

2) ТФР-β ингибирует эффекты, оказываемые на лимфоциты ИЛ-12 [14, 15, 21] посредством блока фосфорилирования молекул STAT4, приводит к угнетению пролиферации Т-клеток. ТФР-β также блокирует проведение сигнала от ИЛ-2, ИЛ-5 в Т-клетках и эозинофилах соответственно [15, 22]. ТФР-β, препятствуя адгезии лейкоцитов к эндотелию, ингибирует секрецию супероксидных радикалов и оказывает негативное воздействие на функцию нейтрофилов и макрофагов, вызывая локальную иммуносупрессию [8, 12].

#### **Роль ТФР-β в патогенезе атопического дерматита**

Как известно, при атопическом дерматите в организме больных наблюдается цитокиновый дисбаланс, характеризующийся доминирующим влиянием Тх2, сопровождающийся усилением наработки Т-клетками периферической крови цитокинов 2-го типа, в частности ИЛ-4 (его усиленная продукция осуществляется как CD4<sup>+</sup>, так и CD8<sup>+</sup>-лимфоцитами). Однако, по мнению некоторых авторов [11], селективное формирование пула Тх1 или Тх2 скорее феномен *in vitro*, чем *in vivo*. Реально в периферической крови могут появляться Т-клетки, продуцирующие в тех или иных количественных соотношениях оппозитные типы цитокинов. Возможно, в очаге воспаления имеются одновременно различные типы Тх или их функциональный дрейф к тому или другому полюсу.

Кроме того, в патогенезе АД роль Тх1 и Тх2 неоднозначна на разных этапах процесса. В острую фазу в клетках повышена экспрессия мРНК ИЛ-13 (Тх2), а в модуляции хронического процесса большая роль принадлежит ИЛ-12 (Тх1).

ТФР-β является критическим сигналом, который изменяет обычный эффект ИЛ-4 и ведет к формированию 1-го, а не 2-го типа CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-клеток

[3, 13, 18, 23] при активации наивных Т-лимфоцитов.

Некоторые авторы отмечают, что в условиях хронизации аллергического воспаления выявляются Т-клетки с относительно высокой продукцией ИЛ-4 и ТФР-β [11]. Вероятно, это и есть Тх3. Таким образом, можно предположить, что именно активация этих клеток, продуцирующих ИЛ-4 и ТФР-β, приводит к включению в патологический процесс Тх1, хронизации атопического воспаления, склерозированию и лихенификации кожи. В результате мы наблюдаем хронизацию и персистенцию патологического процесса при атопическом дерматите.

ИЛ-4 имеет прямой положительный эффект на продукцию ТФР-β [27]. Это возможно либо в результате специфического влияния на дифференцировку наивных клеток, либо в результате стимулирующего влияния на клетки, уже коммитированные к продукции ТФР-β. В пользу последнего предположения говорит тот факт, что секреция ТФР-β связана с активацией STAT6, которая специфически связана и с сигнальными функциями ИЛ-4. Поскольку тяжесть течения АД имеет прямую зависимость от концентрации ИЛ-4, то можно предположить, что степень тканевых изменений при хронической фазе заболевания напрямую зависит от продукции ТФР-β.

Активация иммунокомпетентных клеток приводит к альтернативным формам ответа: апоптозу или пролиферации. Апоптоз представляет собой активную форму реакции клетки не только на заведомо неблагоприятные воздействия, но и на физиологические, в том числе активирующие, какими в случае лимфоцитов являются антигены и митогены. Соотношение пролиферации и апоптоза служит важнейшим параметром реакции на антиген, поскольку он определяет ее результативность с точки зрения развития иммунного ответа или формирования иммунологической толерантности. Цитокины — наиболее многочисленная группа биологически активных веществ, влияние которых на процесс апоптоза интенсивно изучается и считается доказанным.

Многочисленными исследованиями [17, 19, 28, 29] показано, что ТФР-β способен предотвра-

туть апоптоз Тх: и Тх0, и Тх1, и Тх2. Предполагают, что ТФР-β влияет как на Fas-опосредованные, так и на не Fas-опосредованные механизмы апоптоза. Однако, поскольку апоптоз Тх1 развивается быстрее, чем Тх2, они имеют меньше возможностей «выжить» [20, 29].

Итак, повышенная секреция ИЛ-4 и ТФР-β приводит к включению в патологический процесс Тх1, что, по мнению ряда авторов [1, 7], способствует хронизации АД. Кроме того, оба эти цитокина, обладая антиапоптозным влиянием, препятствуют клиренсу воспалительных клеток и способствуют персистенции воспаления. Даже при хронизации экзематозных изменений и включении в процесс Тх1 эта субпопуляция лимфоцитов вследствие большей подверженности апоптозу не обладает доминирующим влиянием в очаге воспаления. Вследствие этого ИФН-γ, способствующий развитию апоптоза, вероятно, не может индуцировать клиренс воспалительных клеток в очаге аллергической альтерации.

Таким образом, Тх3 играют существенную роль в запуске и поддержании аллергического воспаления при atopическом дерматите. Их функции неоднозначны и требуют дальнейшего расширенного изучения для уточнения патогенеза atopического дерматита, что открывает широкие возможности для адекватного контроля данного заболевания.

#### Литература

1. *Атопический дерматит (атопическая экзема)-1998 / 1-й Международный симпозиум Георга Райка (Давос, Швейцария, 6—9 сентября 1998 г.) // Рос. журн. кожн. и венерич. болезней. 1999. < 4. С. 69—79.*
2. *Ахметов И.И., Соколова Т.В., Пащенко И.Г., Тарарак Т.Я. Атопический дерматит и геликобактериоз у взрослых в условиях микстпатологии. Клинико-морфологические параллели поражения кожи и слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки // Рос. журн. кожн. и венерич. болезней. 2002. < 2. С. 14—20.*
3. *Беклемишев Н.Д. Положительные обратные связи в механизмах иммунного ответа // Иммунология. 1998. < 5. С. 15—22.*
4. *Игнатъева Г.А. Иммунная система и патология // Патолог. физиол. и эксперим. терапия. 1997. < 4. С. 26.*
5. *Кетлинский С.А. Роль Т-хелперов 1-го и 2-го типов в регуляции клеточного и гуморального иммунитета*

//  
Аллергия, астма и клин. иммунология. 2000. < 8. С. 87—91.

6. *Кетлинский С.А., Калинина Н.М. Цитокины мононуклеарных фагоцитов в регуляции реакций воспаления и иммунитета // Иммунология. 1995. < 3. С. 30—44.*
7. *Кунгуров Н.В. Иммунологические аспекты atopического дерматита // Вестн. дерматологии и венерологии. 1999. < 3. С. 14—17.*
8. *Окулов В.Б. Актуальные проблемы иммунотерапии опухолей в контексте эволюционно закрепленной реакции макрофага на повреждение тканей // Вопр. онкологии. 1997. < 1. С. 102—106.*
9. *Павлова К.С., Шпакова А.П., Дронова В.М., Булычева Т.И. Иммуномодулирующее действие естественного комплекса цитокинов на пролиферацию лимфоцитов и активность естественных киллеров человека *in vitro* // Иммунология. 2000. < 2. С. 32—36.*
10. *Фрейдлин И.С. Интерлейкин-12 — ключевой цитокин иммунорегуляции // Иммунология. 1999. < 4. С. 5—9.*
11. *Черешнев В.А., Гусев Е.Ю. Иммунология воспаления: роль цитокинов // Мед. иммунология. 2001. Т. 3. < 3. С. 361—368.*
12. *Ярилин А.А. Межклеточная кооперация при иммунном ответе // Вестн. РАМН. 1999. < 4. С. 25—29.*
13. *Bellone G., Aste-Amezaga M., Trinchieri G., Rodeck U. Regulation of NK cell function by TGF-β1 // J. of immunol. 1995. V. 155. N 3. P. 1066—1072.*
14. *Bradding P., Feather I.H., Howarth P.H. et al. Interleukin-4 is localized to and released by human mast cells // J. of experim. medicine. 1992. V. 176. < 6. P. 1381—1387.*
15. *Bright J.J., Sriram S. TGF-β inhibits IL-12-induced activation of Jak-STAT pathway in T-lymphocytes // J. of immunology. 1998. V. 161. < 4. P. 1772—1777.*
16. *Clark E.A., Ledbetter S.A. How B and T cells talk to each other // Nature. 1994. V. 367. < 6455. P. 425—429.*
17. *Croft M., Swain S.L. Recently activated naive CD4 T cells can help resting B cells, and can produce sufficient autocrine IL-4 drive differentiation to secretion of T helper 2 type cytokines // J. of immunol. 1995. V. 154. < 10. P. 4269—4278.*
18. *Hoehn P., Goedert S., Germann T. et al. Opposing effects of TGF-β2 on the Th1 cell development of naive CD4+ T cells isolated from different mouse strains // J. of immunol. 1995. V. 155. < 8. P. 3788—3795.*
19. *Lingnau K., Hoehn P., Kerdine S. et al. IL-4 in combination with TGF-β favors an alter native pathway of Th1 development independent of IL-12 // J. of immunol. 1998. V. 161. < 9. P. 4709—4718.*
20. *Moqbel R., Levi-Scaffer F., Kay A.B. Cytokine generation by eosinophils // J. of allergology and clin. immunol. 1994. V. 94. P. 1183—1189.*
21. *Pardoux C., Asselin-Paturel C., Chehimi J. Functional interaction between TGF-β and IL-12 in human primary allogeneic cytotoxicity and proliferative response // J. of immunol. 1997. V. 158. < 1. P. 136—145.*
22. *Pazdrak K., Justement L., Alarm R. Mechanism of inhi-*

- bition of eosinophil activation by TGF- $\beta$ : inhibition of Lyn, MAP, Jak-2 kinase and STAT1 nuclear factor // *J. of immunol.* 1995. V. 155.  $\times$  8. P. 4454—4461.
23. *Romani N., Gruner S., Brang D. et al.* Proliferating dendritic cells progenitors in human blood // *J. of experim. medicine.* 1994. V. 180.  $\times$  1. P. 83—93.
  24. *Schmitt E., Hoehn P., Huels C. et al.* T helper type 1 development of naive CD4+ T cells requires the coordinate action of interleukin 12 and interferon  $\gamma$  and is inhibited by transforming growth factor  $\beta$  // *Europ. J. of immunol.* 1994. V. 24. P. 793—801.
  25. *Seder A.R., Marth T., Sieve M.C. et al.* Factors involved in the differentiation of TGF- $\beta$ -producing cells from naive CD4+ T cells: IL-4 and IFN- $\gamma$  have opposing effects, while TGF- $\beta$  positively regulates its own production // *J. of immunol.* 1998. V. 160.  $\times$  12. P. 5719—5728.
  26. *Seder R.A., Paul W.E., Davis M.M., Fazekas B. de St. Groth.* The presence of interleukin 4 during in vivo priming determines the lymphokine-producing potential of CD4+ T cells from T cell receptor transgenic mice // *J. of experim. medicine.* 1992. V. 176.  $\times$  3. P. 1091—1099.
  27. *Wahl S.M.* Transforming growth factor: the good, the bad and the ugly // *J. of experim. medicine.* 1994. V. 180.  $\times$  7. P. 1587—1590.
  28. *Watanabe-Fukanaga R., Brannan C.Y.* Lymphoproliferation disorders in mice explained by defects in Fas antigen that mediates apoptosis // *Nature.* 1992. V. 356.  $\times$  6621. P. 314—317.
  29. *Zhang X., Brunner T., Carter L. et al.* Unequal death in T helper cells (Th1) and Th2 effectors: Th1, but not Th2 effectors undergo rapid Fas/FasL-mediated apoptosis // *J. of experim. medicine.* 1997. V. 185.  $\times$  10. P. 1837—1849.

Поступила в редакцию 07.05.2004 г.