

Особенности механизмов врожденного и адаптивного иммунитета у часто болеющих детей

Г.А.Самсыгина¹, В.В.Трошина², А.Д.Перцева²

¹Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

(директор — акад. РАН и РАМН, проф. А.А.Баранов);

²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова,

кафедра факультетской педиатрии № 1 педиатрического факультета, Москва

(зав. кафедрой — чл.-кор. РАМН, проф. Л.С.Намазова-Баранова)

В обзорной статье приведены современные данные отечественной и зарубежной литературы по проблеме противо-инфекционной резистентности часто болеющих детей. Обсуждаются особенности иммунитета при острых респираторных инфекциях у детей с аллергическими заболеваниями. Даны характеристика уровней иммунологической защиты и механизмов врожденного и приобретенного иммунитета. Рассмотрено участие дисбаланса субпопуляции Т-хелперов (Th1-, Th2-) в развитии аллергии у детей. Показана роль субпопуляций CD4⁺ Т-клеток — естественных (nTreg) и адаптивных (iTreg) регуляторных Т-лимфоцитов — в патогенезе иммунного ответа. Подробно описаны субпопуляция естественных регуляторных Т-лимфоцитов и их транскрипционный фактор FOXP3. Приведены сведения о способности nTreg подавлять активность как Th1-, так и Th2-клеток. Определены перспективы изучения регуляции дифференцировки Т-клеток в восстановлении гомеостатического равновесия иммунной системы у часто болеющих детей.

Ключевые слова: врожденный иммунитет, часто болеющие дети, естественные регуляторные Т-лимфоциты, адаптивные регуляторные Т-лимфоциты

Special Aspects of Innate and Adaptive Immunity Mechanisms in Frequently Ill Children

G.A.Samsygina¹, V.V.Troshina², A.D.Pertseva²

¹Children's Health Research Center of RAMS, Moscow

(Director — Acad. of RAS and RAMS, Prof. A.A.Baranov);

²Pirogov Russian National Research Medical University,

Department of Faculty Pediatrics № 1 of Pediatric Faculty, Moscow

(Head of the Department — Corr. Member of RAMS, Prof. L.S.Namazova-Baranova)

This article presents a review of modern Russian and foreign literature on anti-infective resistance in frequently ill children. Specific immunity issues of acute respiratory diseases in children with allergic reactions are discussed. Immunity protection levels, mechanisms of congenital and acquired immunity are described as well as the role of T-helpers (Th1-, Th2-) imbalance in allergy in children. The role of CD4⁺ T-cells subpopulations — natural (nTreg) and adaptive (iTreg) regulatory T-lymphocytes — in the immune response pathogenesis is discussed. A detailed description of natural regulatory T-lymphocytes subpopulation and their transcription factor FOXP3 is given. Data on nTreg ability to suppress activity of both Th1-cells and Th2-cells is included. Further studies of regulation of T-cells differentiation and its role in homeostatic recovery of immunity in frequently ill children are underlined.

Key words: innate immunity, frequently ill children, natural regulatory T-lymphocytes, adaptive regulatory T-lymphocytes

Проблема частых респираторных заболеваний у детей продолжает оставаться в центре внимания педиатров. До настоящего времени сохраняют актуальность и практическую значимость ключевые положения научно-практической

Для корреспонденции:

Перцева Анна Дмитриевна, ассистент кафедры факультетской педиатрии № 1 педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Телефон: (499) 236-6287

E-mail: pertseva_anna@mail.ru

Статья поступила 11.01.2013, принята к печати 25.04.2013

программы Союза педиатров России «Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика» [1].

- Часто болеющие дети (ЧБД) — это не нозологическая форма и не диагноз, а группа диспансерного наблюдения, включающая детей с частыми респираторными инфекциями, возникающими из-за транзиторных, корректируемых отклонений в защитных системах организма, и не имеющих стойких органических нарушений.

- Программа реабилитации ЧБД в каждом конкретном случае должна быть составлена с учетом конкретных этиологических и патогенетических особенностей, а также провоцирующих факторов.

- Комплекс медицинской реабилитации ЧБД включает рациональный режим дня и питания, закаливание, общекрепляющую и лечебную физкультуру, медикаментозную терапию.

- Медикаментозная иммунокоррекция — только одна из составляющих программы оздоровления часто и длительно болеющих детей, используемая в комплексе с другими реабилитационными мероприятиями.

Опыт отечественных и зарубежных педиатров подтвердил неизменность этиологических факторов и патогенетических основ частых респираторных заболеваний у детей, изложенных в действующем варианте программы Союза педиатров России [2–4].

Базисом развития хронического воспаления — частых респираторных инфекций — у детей является изменение иммунологических механизмов защиты организма. Эти изменения разнонаправлены и могут затрагивать все звенья иммунитета.

Иммунная система представляет собой содружество клеток и молекул, специализирующихся на защите организма от повреждения чужеродными субстанциями, в первую очередь инфекционными агентами.

Для успешного инфицирования макроорганизма патогену необходимо в первую очередь преодолеть поверхностные барьеры, содержащие ферменты и слизь, обладающие антимикробными свойствами и ингибирующими адгезию микробов. При успешном преодолении барьеров микроорганизм сталкивается с двумя следующими уровнями защиты — врожденным и приобретенным иммунными ответами, которые в содружестве обеспечивают элиминацию патогена.

Приобретенный (адаптивный) иммунный ответ представлен Т- и В-лимфоцитами. Каждый лимфоцит обладает уникальным антигенраспознающим рецептором. Репертуар этих рецепторов в популяции лимфоцитов широк и разнообразен. Само разнообразие рецепторов увеличивает вероятность распознавания антигена тем или иным лимфоцитом, т.е. инициирует, запускает активацию и пролиферацию лимфоцита с данной специфичностью рецептора в периферических лимфоидных органах. Этот процесс называется клonalной селекцией и обуславливает основные особенности адаптивного иммунного ответа [5, 6]. Он абсолютно необходим для формирования эффективного иммунного ответа на патоген. Однако по длительности этот процесс занимает 5–10 дней — время, достаточное для повреждения макроорганизма значительным числом патогенов.

Напротив, эффекторные механизмы врожденного иммунитета (противомикробные пептиды, фагоциты, система комплемента и др.) активируются немедленно после внедрения патогена и ограничивают его распространение. Основная функция врожденного иммунитета — контроль инфекции в период становления специфических механизмов иммунологической защиты.

Основным отличием врожденного иммунитета от приобретенного является механизм распознавания патогена. Этот механизм при врожденном иммунитете основан на наличии ограниченного числа (несколько сотен) генетически наследуемых рецепторов, распознавающих не огромное

разнообразие антигенов, как при адаптивном иммунном ответе, а небольшое количество структур, характерных для многих групп микроорганизмов. Следствием взаимодействия патогена с рецептором может быть распознавание и опсонизация патогена для фагоцитов (секретируемые рецепторы), эндоцитоз рецептора и связанного с ним патогена и доставка его в лизосому (эндоцитарные рецепторы) и/или запуск активационных сигналов, приводящих к синтезу провоспалительных цитокинов (сигнальные рецепторы) [7].

Способность врожденного иммунитета распознавать структуры, специфичные для инфекционных патогенов, имеет большое значение не только для эффекторных механизмов самого врожденного иммунитета, но и играет одну из ведущих ролей в регуляции приобретенного иммунного ответа. Эта роль заключается в том, что приобретенный иммунитет, как правило, отвечает на антиген только после того, как он был распознан эффекторными механизмами врожденного иммунитета, а затем в процессе презентации антигена Т-лимфоцитам был запущен ряд активационных сигналов, в норме приводящих к активации лимфоцитов только в ответ на чужеродные антигены.

В процессе функционирования клетки врожденного иммунитета высвобождают вещества, необходимые для вовлечения в противоинфекционный процесс иммунных механизмов. Наиболее важные среди них — цитокины, которые синтезируются в основном моноцитами и лимфоцитами и играют важную роль в координации защитных механизмов [7, 8].

К растворимым компонентам врожденной системы иммунитета также относятся белки системы комплемента. Эта система обладает тремя основными функциями: защита от пиогенных бактерий, связь между врожденным и приобретенным иммунитетом, выведение иммунных комплексов и продуктов воспаления.

В исследовании механизма связи между врожденным и приобретенным иммунитетом в течение предыдущего десятилетия мировой иммунологической наукой получены новаторские результаты в области изучения Т-клеточного контроля над Th1- и Th2-типами иммунного ответа. Рассмотрим их основное содержание.

Известно, что сразу после активации CD4⁺ Т-клетки produцируют интерлейкин-2 (ИЛ-2) и экспрессируют для него высокоаффинные рецепторы. Это является условием пролиферативной экспансии клона, вовлекаемого в иммунный ответ. Затем это поколение клеток начинает вырабатывать разнообразные цитокины, пока еще в малом количестве. Происходящая далее дифференцировка Т-хелперов приводит к существенным изменениям в способности этих клеток производить и секретировать цитокины. Изучение функций CD4⁺ Т-лимфоцитов в продукции цитокинов показало, что уже в ходе пролиферативной экспансии происходит поляризация Т-хелперов с формированием двух вариантов цитокин-образующих клеток с различным (частично перекрывающимся) спектром секретируемых цитокинов. Эти варианты клеток оказались стабильными и вскоре были признаны истинными субпопуляциями, получившими обозначения Th1- и Th2-клеток.

В настоящее время исследования иммунного статуса у большинства ЧБД выявили изменения противоинфекционной защиты [4, 9]. Наиболее часто отмечаются сдвиги в системе врожденного иммунитета, представляющего первую линию защиты от патогенов. Так, например, у ЧБД выявлено снижение уровня лизоцима в слюне. Помимо этого почти у 87% ЧБД отмечается нарушение фагоцитарной функции клеток крови: лейкоциты способны к фагоцитозу, но их мобилизация в ответ на воспалительные стимулы снижена в 2–3 раза. При этом фагоцит не способен разрушать патоген (незавершенный фагоцитоз), активные формы кислорода и ферменты выделяются во внеклеточную среду, вызывая местное повреждение тканей. У большинства ЧБД также отмечается высокий уровень С3-компоненты комплемента, что является результатом постоянной антигенной нагрузки на иммунную систему ребенка в условиях незавершенного фагоцитоза [10, 11]. Даже в период клинического благополучия и при отсутствии острой респираторной инфекции (ОРИ) у детей этой диспансерной группы отмечаются снижение уровня иммуноглобулинов классов G и A (менее 800 мг% и 70 мг% соответственно), повышенное содержание интерлейкинов, участвующих в хронизации процессов воспаления (ИЛ-6, ИЛ-8), и сниженное содержание интерферонов (ИФН), особенно ИФН- γ [12–14]. Кроме этого, продукция интерферонов лейкоцитами уменьшается в зимние месяцы, определяя сезонные подъемы респираторной заболеваемости [15].

В исследованиях разных лет у ЧБД выявлялись изменения в адаптивном иммунитете: нарушения функциональной активности Т-лимфоцитов, изменение количественного соотношения субпопуляций Т-лимфоцитов. Исследование иммунного статуса ЧБД позволило выявить отличия этой группы от группы детей, болеющих эпизодически, и констатировать наличие у ЧБД парциальной иммунологической недостаточности [9].

Иммунный дисбаланс поддерживается дисбиотическими нарушениями слизистых оболочек верхних дыхательных путей и кишечника. Развитие дисбиоза кишечника у детей раннего возраста сопровождается истощением резервных возможностей незрелой системы иммунитета детского организма, дестабилизацией гомеостаза. В свою очередь, дисбиоз ротовой полости приводит к нарушению иммунной функции небных миндалин, снижению колонизационной резистентности биотопа, что предопределяет возникновение воспалительных процессов в слизистой оболочке респираторного тракта и небных миндалинах, способствуя формированию гиперреактивности дыхательных путей и возникновению повторных респираторных заболеваний [16].

Описанные выше сдвиги в иммунном ответе у ЧБД следует трактовать как зависящие от преморбидного фона, от фазы воспалительного процесса, сопутствующей патологии и других факторов, а не как проявления первичного иммунодефицита [9].

Совсем иная картина в патогенезе частых ОРИ развивается у детей, страдающих аллергияй. Последняя, как известно, характеризуется поляризацией иммунного ответа в сторону Th2-типа: у таких детей недостаточно выделяется ИФН- γ и ИЛ-2, усилен синтез IgE и снижен IgG-антителенный ответ [1]. Отсюда следует, что физиоло-

гические Th1-зависимые механизмы борьбы с респираторными инфекциями, как правило, нарушаются. Дети с аллергическими заболеваниями (атопическим дерматитом, респираторной аллергией) часто болеют ОРИ в грудном и раннем возрасте и могут быть отнесены в группу ЧБД. G.Ciprandi [17] в презентативной выборке изучил частоту и длительность респираторных инфекций у детей с аллергическими заболеваниями и без таковых. Было показано, что у детей, страдающих аллергическими заболеваниями, статистически значимо увеличивалось количество эпизодов ОРИ (в 1,5–2 раза), длительность течения ОРИ (более чем в 1,5 раза) и тяжесть респираторных инфекций в сравнении с группой детей без аллергии.

В начале 70-х гг. XX столетия был описан феномен супрессии иммунного ответа, вызываемый Т-клетками. В качестве клеток-супрессоров рассматривались CD8 $^{+}$ -клетки. В ходе исследований выявились проблемы, связанные с получением стабильных клонов супрессорных CD8 $^{+}$ Т-клеток, с идентификацией маркеров и генетической рестрикции их реакций. К концу 80-х гг. сообщество иммунологов пришло к выводу о необоснованности сложившихся ранее представлений о природе супрессорных Т-клеток. Несмотря на сложившуюся точку зрения, несколько групп исследователей продолжали осуществлять поиск супрессорных клеток, и в 90-е гг. XX столетия появилось описание сразу нескольких субпопуляций Т-лимфоцитов, обладающих супрессорной активностью. На этот раз вновь обнаруженные клетки-супрессоры были обозначены как регуляторные Т-клетки [18, 19].

Повторно открытые регуляторные Т-клетки отличаются разнообразием. Часть их дифференцируется при нормальном Т-лимфопоэзе в тимусе. Это естественные регуляторные Т-клетки (nTreg). Они экспрессируют на своей поверхности корецепторы CD4 $^{+}$, CD25 $^{+}$ (α -цепь ИЛ-2R), CTLA-4. Их основным маркером является экспрессия гена FOXP3 $^{+}$, кодирующего транскрипционный фактор, ответственный за реализацию супрессорной функции [20, 21]. nTreg выполняют свое действие путем контактных взаимодействий с Т-клетками-мишениями и антигенпрезентирующими (дендритными) клетками.

В ходе приобретенного иммунного ответа образуется другой вариант регуляторных Т-клеток — адаптивные регуляторные Т-клетки (iTreg). Механизм превращения Т-хелперов в Treg называют конверсией. Назначение адаптивных Treg состоит в ограничении и завершении иммунного ответа. Образованию как естественных, так и адаптивных FOXP3 $^{+}$ Treg препятствует ИЛ-6 [22].

Известно, что однозначная связь супрессорной активности CD4 $^{+}$ Treg убедительно доказана только для одной молекулы — транскрипционного фактора FOXP3, локализующегося внутриклеточно.

В 1982 г. у человека был описан XLAAD-синдром (X-linked autoimmunity-allergic dysregulation syndrome), в настоящее время обозначаемый как IPEx-синдром (Immune disregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy X-linked syndrome) [23]. В 2000 г. причиной этого синдрома были признаны мутации гена (миссенс-мутации, мутации стоп-кодона), локализованного на хромосоме X (p11.23), который получил обозначение FOXP3 [24].

У человека FOXP3 экспрессируется периферическими CD4⁺CD8⁻CD25⁺-лимфоцитами в тимусе и на периферии. Наличие продукта гена FOXP3 сопряжено преимущественно с высоким уровнем экспрессии CD25: FOXP3 экспрессируется практически на всех CD25^{hi}-клетках и лишь на половине CD25^{lo}-клеток. Однако экспрессия FOXP3 в большей степени коррелирует с наличием супрессорной активности, чем с присутствием молекулы CD25 на поверхности клетки. Мутации гена FOXP3 сопровождаются утратой Treg фенотипа CD4⁺CD25⁺ и супрессорной активности. Наоборот, трансдукция гена FOXP3 в Т-клетки (в том числе в CD25⁻-клетки) приводит к экспрессии молекул CD25, CTLA-4 и других, к проявлению супрессорной активности [22, 25].

Результаты исследований I.Bellinghausen и соавт. свидетельствуют о способности nTreg подавлять активность как Th1-клеток, так и Th2-клеток [26]. При этом их действие сильнее проявляется на те субпопуляции Т-хелперов, функция которых повышена, что обозначается как регулирующее действие CD4⁺CD25⁺-клеток на баланс Th1/Th2.

Итак, основой представлений об участии Treg в ограничении аллергических процессов явился факт наличия аллергических проявлений у носителей мутаций гена FOXP3 — детей с IPEX-синдромом. У них наблюдается экзематозное поражение кожи, пищевая аллергия с эозинофилией и повышенным уровнем IgE. На этом основании было высказано предположение, что Treg сдерживают развитие аллергических процессов, и одним из следствий не только генетически обусловленных, но и функциональных дефектов Treg может быть аллергопатология [27]. Более того, сформулирована концепция, согласно которой патогенетическая роль Treg при аллергических процессах не менее важна, чем роль дисбаланса Th1/Th2, и наличие дисбаланса с преобладанием Th2-клеток может корректироваться Treg-клетками и не приводить к развитию аллергического процесса.

Известно, что заболеваемость респираторными инфекциями наиболее высока у детей раннего возраста. Вирусные инфекции у детей с атопией являются как индукторами формирования бронхиальной астмы, так и одним из наиболее частых инициаторов обострений уже развившегося хронического иммунного воспаления. Так, у детей с респираторно-синцитиальным вирусным бронхиолитом доказано снижение функции Th1-клеток и увеличение активности Th2-клеток, что объясняет высокую частоту инфекций и развитие сенсибилизации.

С другой стороны, в ряде эпидемиологических исследований последних лет продемонстрирован протективный эффект легких рецидивирующих инфекций верхних дыхательных путей в отношении развития бронхиальной астмы и атопии у детей первых лет жизни, даже из семей с атопическим анамнезом [28].

Эти факты полностью согласуются с так называемой гигиенической гипотезой, выдвинутой D.P.Strachan (1989). Суть ее заключается в том, что приверженность «западному» стилю жизни и полуустерильной диете, проведение гигиенических мероприятий, профилактических прививок и особенно повсеместное применение антибактериальных средств широкого спектра действия привело к снижению

рециркуляции общих инфекций. А это способствовало прогрессирующему росту атопических заболеваний (в том числе бронхиальной астмы и аллергического ринита) в экономически развитых странах мира. Подтверждением этой гипотезы являются результаты анализа состояния здоровья детей, проживающих на фермах. Дети, растущие в больших семьях при постоянном контакте с животными, продуктами сгорания дров и угля, значительной влажности жилых помещений, получающие упрощенное питание и, самое главное, не являющиеся пассивными курильщиками со стороны матери, не имели признаков атопической патологии.

Сегодня имеются убедительные свидетельства функциональной недостаточности nTreg при аллергии у детей и корреляции восстановления их активности с положительным эффектом лечения [29, 30]. На этом основании сформулировано представление о том, что патогенетическим фактором аллергических заболеваний является повышение активности Th2-клеток из-за снижения сдерживающего влияния Treg, т.е. дисбаланс субпопуляций Th2 и Treg. Это изменение взгляда на иммунопатогенез аллергии не может не повлиять на стратегию терапии аллергических заболеваний. В настоящее время активно разрабатываются подходы к восстановлению функции Treg при аллергических заболеваниях.

Изучение регуляции дифференцировки Т-хелперов, казалось представлявшее вначале только теоретический интерес, в настоящее время приобретает реальную практическую значимость. И дело не только в привлечении знаний о регуляции дифференцировки Т-хелперов к выяснению патогенетических тонкостей тех или иных болезней, в том числе социально значимых. Установление природы факторов, которые осуществляют контроль дифференцировки Т-клеток, позволит определить пути восстановления гомеостатического равновесия иммунной системы, существенно расширит спектр возможных мишней для их фармакологической и немедикаментозной коррекции у часто болеющих детей.

Литература

- Баранов А.А., Горелов А.В., Каганов Б.С. и др. Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика. Научно-практическая программа / Союз педиатров России, Международный фонд охраны здоровья матери и ребенка. М., 2004. 68 с.
- Намазова-Баранова Л.С., Харит С.М., Тузанкина И.А. и др. Результаты многоцентрового исследования применения препарата пидотимод для профилактики острых респираторных инфекций у часто болеющих детей // Вопр. совр. педиатр. 2010. Т.9. №2. С.40–44.
- Торшкоева Р.М., Ботвиньева В.В., Намазова-Баранова Л.С. и др. Часто болеющие дети мегаполисов: лечение и профилактика острых респираторных инфекций // Педиатр. фармакол. 2006. №1. С.13–17.
- Cohen R., Just J., Koskas M. et al. Recurrent respiratory tract infections: how should we investigate and treat? // Arch Pediatr. 2005. V.12 (2). P.183–190.
- Щербина А.Ю. Общие вопросы формирования иммунного ответа. Клиническая лабораторная оценка иммунологических нарушений. Программа ОЛИМП (Основы клинической иммунологии для педиатров) // Рос. аллергологич. журн. 2010. №3. С.58–66.

6. Хайтов Р.М., Игнатьева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. М.: Медицина, 2000. 92 с.
7. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Мешкова Р.Я. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 640 с.
8. Литвицкий П.Ф., Минельникова Т.Г. Врожденный иммунитет: механизмы реализации и патологические синдромы. Часть 1 // Вопр. совр. педиатр. 2009. Т.8. №1. С.52–58.
9. Самсыгина Г.А. Часто болеющие дети: проблемы патогенеза, диагностики и терапии // Педиатрия. 2005. №1. С.66–73.
10. Don M., Fasoli L., Gregorutti V. et al. Recurrent respiratory infections and phagocytosis in childhood // Pediatr Int. 2007. V.49 (1). P.40–47.
11. Гурина О.П., Блиннов А.Е., Варламова О.Н. Часто болеющие дети: иммунодиагностика и реабилитация // Педиатрия. 2011. Т.2. №2. С.14–21.
12. Bossuyt X., Moens L., Van Hoevel E. et al. Coexistence of (partial) immune defects and risk of recurrent respiratory infections // Clin Chem. 2007. V.53 (1). P.124–130.
13. Ozkan H., Atlıhan F., Genel F. et al. IgA and/or IgG subclass deficiency in children with recurrent respiratory infections and its relationship with chronic pulmonary damage // J Investig Allergol Clin Immunol. 2005. V.15 (1). P.69–74.
14. Захарова И.Н., Чебуркин А.В., Малиновская В.В. и др. Значение системы интерферонов в формировании иммунного ответа у детей с острыми респираторными вирусными инфекциями // Вопр. практич. педиатр. 2009. Т.4. №5. С.38–45.
15. De Martino M., Ballotti S. The child with recurrent respiratory infections: normal or not? // Pediatr Allergy Immunol. 2007. V.18 (Suppl 18). P.13–18.
16. Лутовина О.В., Шовкун В.А., Васильева Л.И. Роль дисбиозов кишечника и ротоглотки в формировании контингента часто и длительно болеющих респираторными заболеваниями детей раннего возраста // International Journal on Immunorehabilitation (Международный журнал по иммунореабилитации). 2010. Т.12. №2. С.209b.
17. Ciprandi G., Tosca M.A., Fasce L. Allergic children have more numerous and severe respiratory infections than non-allergic children // Pediatr Allergy Immunol. 2006. V.17 (5). P.389–391.
18. Фрейдлин И.С. Регуляторные Т-клетки: происхождение и функции // Мед. иммунол. 2005. Т.7. №4. С.347–354.
19. Ярилин А.А. Транскрипционные регуляторы дифференцировки Т-хеллеров // Иммунология. 2010. №3. С.153–168.
20. Athanassakis I., Vassiliadis S. T-regulatory cells: are we re-discovering T suppressors? // Immunol Lett. 2002. V.84 (3). P.179–183.
21. Cassis L., Aiello S., Noris M. Natural versus adaptive regulatory T cells // Contrib Nephrol. 2005. V.146. P.121–131.
22. Chai J.G., Xue S.A., Coe D. et al. Regulatory T cells, derived from naive CD4⁺CD25⁺ T cells by in vitro Foxp3 gene transfer, can induce transplantation tolerance // Transplantation. 2005. V.79 (10). P.1310–1306.
23. Powell B.R., Buist N.R., Stenzel P. An X-linked syndrome of diarrhea, polyendocrinopathy, and fatal infection in infancy // J Pediatr. 1982. V.100 (3). P.731–737.
24. Caramalho I., Lopez-Catvalho T., Ostler T. et al. Regulatory T cells selectively express toll-like receptors and are activated by lipopolysaccharide // J Exp Med. 2003. V.197 (4). P.403–411.
25. Fontenot J.D., Gavin M.A., Rudensky A.Y. Foxp3 programs the development and function of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells // Nat Immunol. 2003. V.4 (4). P.330–336.
26. Bellinghausen I., Klostermann B., Knop J. et al. Human CD4⁺CD25⁺ T cells derived from the majority of atopic donors are able to suppress Th1 and Th2 cytokine production // J Allergy Clin Immunol. 2003. V.111 (4). P.862–868.
27. Halabi-Tawil M., Ruemmele F.M., Fraitag S. et al. Cutaneous manifestations of immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked (IPEX) syndrome // Br J Dermatol. 2009. V.160 (3). P.645–651.
28. Wahn V. What drives the allergic march? // Allergy. 2000. V.55 (7). P.591–599.
29. Секреты аллергологии и иммунологии / Пер. с англ. М.: Бином, 2004. 320 с.
30. Аллергия у детей: от теории — к практике / Под ред. Л.С.Намазовой-Барановой. М.: Союз педиатров России, 2010–2011. 668 с.

Информация об авторах:

Самсыгина Галина Андреевна, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник Научного центра здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, 2, стр. 1
Телефон: (495) 967-1420
E-mail: gsamsygina@mail.ru

Трошина Вера Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской педиатрии № 1 педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (499) 236-6287
E-mail: v.v.troshina@mail.ru