

ВПЛИВ ДЕЗЛОРАТАДИНУ НА АЛЕРГЕНСПЕЦИФІЧНИЙ АПОПТОЗ CD4⁺CD25⁺ Т РЕГУЛЯТОРНИХ КЛІТИН У ХВОРИХ НА АТОПІЧНУ БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ

І. П. КАЙДАШЕВ, Н. Л. КУЦЕНКО

Вищий державний навчальний заклад України "Українська медична стоматологічна академія", м. Полтава

Вступ

За останні десятиліття відбулося значне зростання частоти алергічних захворювань, на які страждають 30–40 % населення планети. Збільшується кількість пацієнтів із хронічними алергічними захворюваннями, що потребує глибшої генетичної й імунологічної оцінки патогенезу розвитку цих хвороб для вибору правильної стратегічної тактики тривалого терапевтичного ведення таких хворих.

Неодноразово було показано, що одним із патогенетичних механізмів розвитку алергічних захворювань (включаючи риніти та atopічну бронхіальну астму (АБА)) є порушення процесів апоптозу серед різних популяцій лімфоцитів [8, 14, 15].

В результаті досліджень в області імунології та алергології протягом останніх років було показано, що серед Т лімфоцитів периферійної крові людей є популяція клітин з регуляторними властивостями та фенотипом CD4⁺CD25⁺. Було відмічено, що саме цим клітинам належить особлива роль в пригніченні алогенної проліферації та синтезу цитокінів активованими CD4⁺CD25⁺ Т лімфоцитами. Отже, так звані супресорні або регуляторні Т клітини здатні попереджувати розвиток аутоімунних реакцій та імунної відповіді під час імунізації алоантигенами в результаті пригнічення активності та чисельності Т лімфоцитів [13, 20].

CD4⁺CD25⁺ Т регуляторні (Трег) клітини були також виявлені серед популяції Т лімфоцитів периферичної крові хворих на atopічні захворювання шкіри та дихальних шляхів. При цьому, недостатньо висвітлені питання регуляції їхнього життєвого циклу, вирішення яких стане можливістю для пошуку нових шляхів раціонального терапевтичного впливу при алергічній патології.

Таким чином, поглиблене вивчення процесів апоптозу CD4⁺CD25⁺ Трег клітин у хворих на АБА та дослідження впливу блокатора H₁ рецепторів — дезлоратадину на процеси апоптозу Трег клітин відкриє новий етап патогенезу захворювання.

Матеріали та методи дослідження

Під спостереженням знаходилось 6 практично здорових осіб з негативними шкірними пробами до алергенів та відсутнім алергологічним анамнезом та 6

пацієнтів на АБА легкої та середньої ступені важкості в стадії ремісії, сенсibilізованих алергенами домашнього пилу. Вибірki пацієнтів були врівноважені за віком та статтю.

Діагноз бронхіальної астми був встановлений на основі анамнестичних, клінічних даних, результатах лабораторних і функціональних методів обстеження та критеріях ефективності протиастматичної терапії. Сенсibilізацію алергенами домашнього пилу діагностували на підставі позитивного шкірного скарифікаційного тесту з алергенами домашнього пилу збагаченого дерматофагоїдними кліщами (*Dermatofagoides farine*) (виробництва МП "Імунолог", м. Вінниця, Україна).

Із дослідження виключали хворих із важким перебігом бронхіальної астми, а також пацієнти, які отримували системні та інгаляційні кортикостероїди протягом останніх двох місяців. За 72 години до проведення забору крові був призупинений прийом теofilінів та антигістамінних препаратів.

Згідно згоди пацієнтів та заключення комісії по біоетиці, забір крові проводили натщесерце за допомогою одноразових пластикових шприців з розчином гепарину ("REANAL", Угорщина) (25 ОД/мл) із кубітальної вени. Мононуклеари периферійної крові виділяли на градієнті густини фікол-верографіну (густина 1,077 г/мл) із наступним відмиванням у фосфатно-сольовому буфері (ФСБ) з подальшим ресуспензуванням. Відповідно, забір крові у хворих на АБА проводили до та після прийому дезлоратадину 5 мг ("Еріус", Шерінг-Плау, США) одноразово на добу протягом 10 днів.

Для подальшого дослідження лімфоцити у кінцевій концентрації 2·10⁶/мл культивували у середовищі RPMI-1640 з глютаміном (Sigma, США), 10% інактивованою телячою сироваткою ("Bio Mark Inc", Львів, Україна), 100 мкг/мл гентаміцину сульфату (ГНЦЛС, Україна) при 37 °С з стимулюючим агентом або з стерильним ФСБ в контрольних групах. Для специфічної стимуляції до інкубаційного середовища додавали алерген домашнього пилу збагачений дерматофагоїдними кліщами (*Dermatofagoides farine*) (виробництва МП "Імунолог", м. Вінниця, Україна) у кінцевій концентрації 10 мкг/мл, який попередньо діалізували для видалення консервантів, час інкубації складав 96 годин [3]. Для контролю неспецифічну стимуляцію

проводили за допомогою 4-форбол-12-миристат-13-ацетату (ФМА) (Sigma, США) у концентрації $8,1 \cdot 10^{-9}$ М [3]. Суспензію лімфоцитів інкубували з ФМА протягом 3 годин.

Для визначення фенотипу лімфоцитів периферичної крові були використані моноклональні антитіла (МкАТ) (мишині Ig G) до поверхневих антигенів, які мічені різними флюорисцентними барвниками: до CD3 мічені флюорисцеїнізотіоціанатом (FITC), до CD4 мічені фікоеретрином техаським червоним (PE-TR), до CD19 мічені фікоеретрином (RPE), до CD25 мічені RPE. Для ізотипічного контролю використовували мишині IgG, кон'юговані FITC, RPE та PE-TR.

Процеси апоптозу досліджували у відповідності до стадій його розвитку, згідно цього, експресію CD95 вивчали за допомогою антитіл до CD95, мічених TC та експресію Bcl-2 за допомогою антитіл до Bcl-2, мічених FITC. Розвиток апоптозу визначали за допомогою анексіну V (AnV) міченого FITC (всі вищевказані антитіла виробництва Caltag, США) та за допомогою флюорисцентного барвника пропідіума йодіда (Sigma, США) [9].

Для виявлення змін постановку методик проводили, використовуючи суспензію лімфоцитів, безпосередньо після виділення клітин, після неспецифічної та специфічної стимуляції паралельно з контрольними пробами.

Рівень апоптозу та фенотип лімфоцитів визначали аналізуючи проби на проточному цитофлюориметрі EPIX LX-MCL (Beckman Coulter, США), використовуючи програму System II™ software. Для збудження флюорисценції використовували аргонний лазер з довжиною хвилі 488 нм. Додатково до флюорисцентних параметрів проводили реєстрацію прямого та бокового світлорозсіювання клітин, що дозволяло виключати з аналізу конгломерати клітин та їх уламки.

Статистичну оцінку отриманих математичних результатів експерименту проводили за допомогою t-критеріїв Стьюдента, використовуючи статистичний пакет програми "STATISTICA". При цьому обчислювали середнє арифметичне (M) та його похибку (m), отримані результати вважали вірогідними, якщо значення $p \leq 0,05$.

Результати та їх обговорення

Визначаючи фенотип лімфоцитів периферичної крові донорів та хворих на АБА відразу ж після виділення суспензії, виявлена різниця рівнів $CD4^+CD25^+$ Трег клітин. Кількість цих клітин у хворих була значно нижчою у порівнянні з показниками неатоїчних донорів. На відміну цього, рівень експресії $CD4^+$ та $CD19^+$ Т клітин у пацієнтів був значно вищим. Під час досліджень кількості $CD3^+$ та $CD8^+$ Т клітинами не виявлено різниці між показниками у осіб даних груп.

Вивчення процесів апоптозу $CD4^+CD25^+$ Т регуляторних клітин відразу ж після виділення показали, що у хворих на АБА значно менша кількість клітин, які мали низьку експресію CD95 та високу Bcl-2 (за середніми значеннями інтенсивності флюорисценції)

(Рис. 1). Під час визначення $CD4^+CD25^+AnV^+$ Т клітин не було відмічено значної різниці між показниками двох груп.

Після неспецифічної стимуляції клітин виявлені зміни процесів апоптозу $CD4^+CD25^+$ Трег клітин донорів та пацієнтів. А саме, після внесення РМА до інкубаційного середовища Трег клітини неатоїчних донорів відповідали підвищенням експресії CD95 та зниженням Bcl-2 (за середніми значеннями інтенсивності флюорисценції). А під час проведеного анексіну V-пропідіум йодід тесту показана стимуляція процесів апоптозу цих клітин. Аналогічні зміни серед $CD4^+CD25^+$ Т клітин відмічені після стимуляції РМА у хворих на АБА.

Після проведеної специфічної стимуляції за допомогою алергенів домашнього пилу виявлена різниця відповіді Трег клітин пацієнтів та донорів. Порівнюючи загальну кількість цих клітин, відмічено їх зниження у суспензії хворих на АБА через 96 годин після внесення специфічного антигену до інкубаційного середовища. Досліджуючи процеси апоптозу $CD4^+CD25^+$ Т клітин виявлено, що у пацієнтів в присутності алергену, до якого вони сенсibilізовані, підвищується рівень апоптозу (без підсилення експресії CD95) (Рис. 2). На відміну цього, стимуляція антигенами домашнього пилу не впливала на загальну кількість та апоптоз $CD4^+CD25^+$ Трег клітин у неатоїчних донорів.

Після лікування хворих на АБА дезлоратадином 5 мг протягом 10 днів відмічено вірогідне підсилення інтенсивності флюорисценції антиапоптотичного білка Bcl-2 та зменшення експресії на поверхні Трег клітин молекул CD95 (рис. 3). В незначній мірі відмічено зниження $CD4^+CD25^+AnV^+$ Т лімфоцитів. Ці зміни спостерігались на фоні несуттєвих коливань загальної

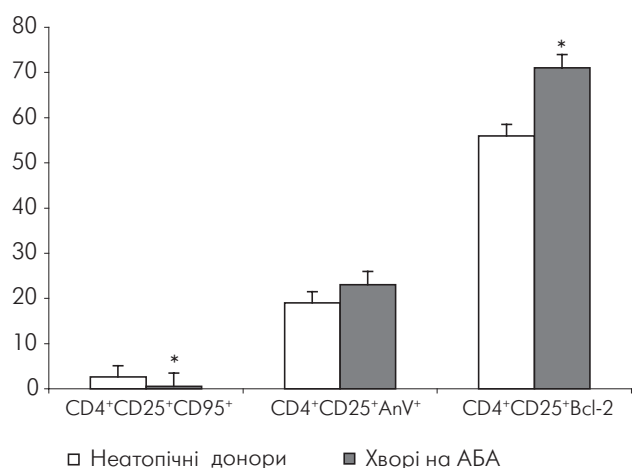


Рис. 1. Експресія маркерів апоптозу $CD4^+CD25^+$ Трег клітинами неатоїчних донорів та хворих на АБА безпосередньо після виділення з периферичної крові.

Примітка: Для $CD4^+CD25^+Bcl-2$ Т клітин тут і надалі показана середня інтенсивність флюорисценції, а для інших клітин — % позитивних клітин.

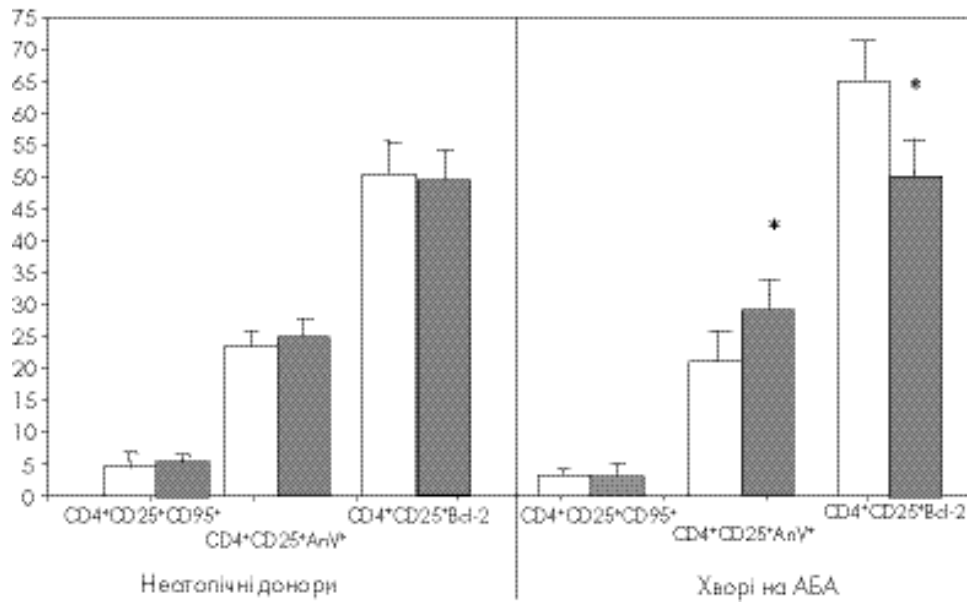


Рис. 2. Експресія маркерів апоптозу CD4⁺CD25⁺ Трег клітинами неатопічних донорів та хворих на АБА після специфічної стимуляції за допомогою алергенів домашнього пилу збагачених дерматофагоїдними кліщами.

Примітка: білі стовпчики відображають середні контрольні значення в результаті інкубації з стерильним ФСБ, а сірі – з специфічним антигеном.

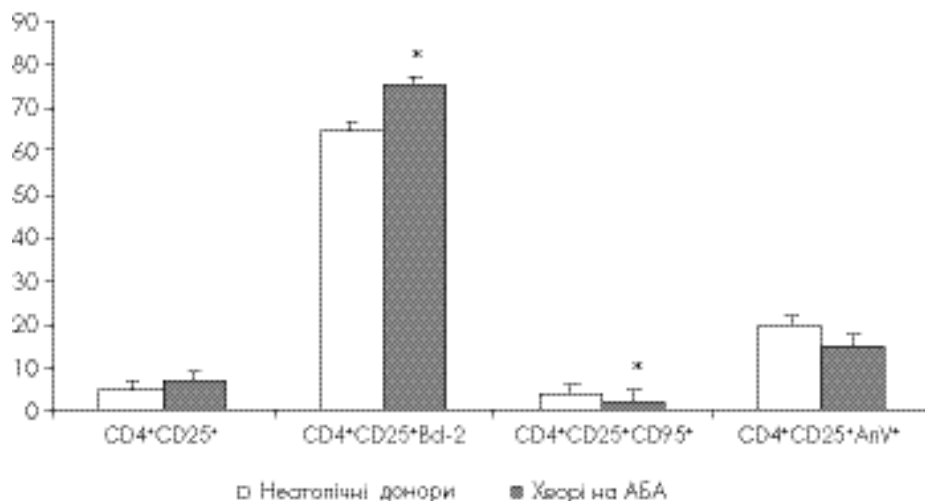


Рис. 3. Зміна рівня апоптозу CD4⁺CD25⁺ Трег клітин хворих на АБА після прийому дезлоратадину.

кількості Трег клітин в периферійній крові хворих на АБА після лікування дезлоратадином.

Визначаючи зміни алергенспецифічного апоптозу Трег клітин периферійної крові сенсibilізованих хворих на АБА після лікування дезлоратадином, вдалося помітити, що CD4⁺CD25⁺ Т лімфоцити у відповідь на специфічну стимуляцію відповідали незначними коливаннями змін рівня процесів апоптозу цих клітин (переважно в бік пригнічення), порівнюючи з показниками контрольних проб (внесення до інкубаційного середовища стерильного ФСБ) (Рис. 4). Ці результати супроводжувались вірогідним зростанням загальної кількості Трег клітин у суспензії лімфоцитів сенсibilізованих хворих у відповідь на стимуляцію алергенами

домашнього пилу, збагаченого дерматофагоїдними кліщами.

Показано, що CD4⁺CD25⁺ Трег клітини здатні пригнічувати синтез цитокінів як Th1, так і Th2 клітинами під час активації Т лімфоцитів [11]. Є дані, що алергенспецифічні Т клітини, які експресують IL-10 та TGF (трансформуючий фактор росту)-β, визначаються в основному серед популяції CD4⁺CD25⁺ Т клітин. Збагачення клітинних культур Трег клітинами призводило до підсилення супресії Т клітин індукованих специфічною імунотерапією. Відомо, що стимуляція синтезу IL-10 та TGF-β CD4⁺CD25⁺ Т клітинами призводить до зменшення синтезу Ig E на фоні стимуляції Ig G4 та IgA. Результати проведених досліджень призвели до виник-

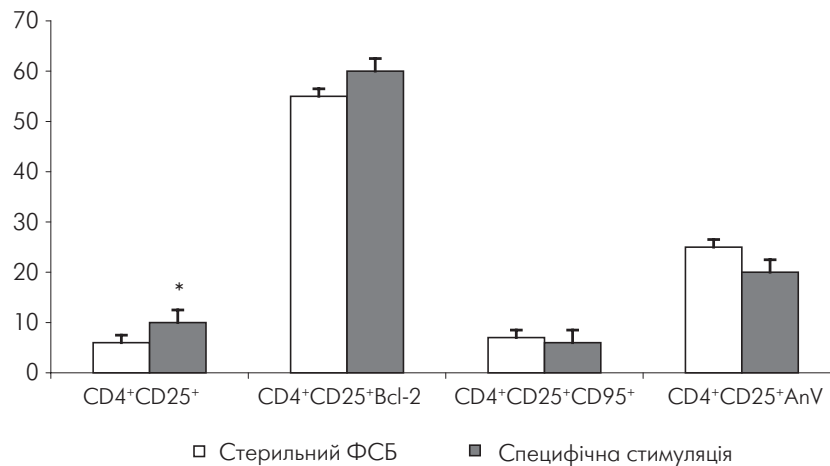


Рис. 4. Алергенспецифічний апоптоз CD4⁺CD25⁺ Трег клітин хворих на АБА після прийому дезлоратадину.

Примітка: Білі стовпчики відображають середні контрольні значення в результаті інкубації з стерильним ФСБ, а сірі — з специфічним антигеном.

нення припущень про те, що імунна відповідь на алергени у здорових осіб та хворих алергією є результатом співвідношення між алергенспецифічними Трег клітинами та Th2 клітинами [2, 12, 19].

Отримані результати свідчать, що CD4⁺CD25⁺ Трег клітини хворих на АБА піддаються апоптозу індукованого специфічним антигеном. Досліджений нами алергенспецифічний апоптоз Т регуляторних клітин при atopічних захворюваннях, можливо, відіграє ключову роль у зниженні регуляторних цитокінів — IL-10 та TGF- β , які синтезуються цими клітинами. Отримані результатами підтверджувались літературними даними, які свідчать про зменшення кількості CD4⁺CD25⁺ Трег клітин в периферичній крові у хворих на atopічні захворювання [11].

Відомо, що антигістамінні препарати здатні взаємодіяти з H₁ рецепторами двома шляхами. Виступаючи в ролі зворотніх агоністів, вони з'єднуються з неактивними формами рецептора та стабілізують його, призводячи до зсуву рівноваги в бік неактивних форм. Як відомо, усі вивчені на сьогоднішній день H₁-антигістамінні препарати (включаючи цетирізін, лоратадин) є зворотніми агоністами [4, 6].

Крім того, антигістамінні препарати здатні виступати в ролі нейтральних антагоністів. При цьому вони в однаковій мірі з'єднуються з активними та неактивними формами H рецепторів. Нейтральні агоністи не впливають на встановлену активність рецепторів, але вони перешкоджають взаємодії агоністів. Представником нейтральних антагоністів є H₂ антагоніст — бурімамід. Серед H₁ антагоністів на сьогоднішній день не ідентифіковані нейтральні антагоністи [4].

Під час досліджень впливу дезлоратадину на активність NF-kB показано, що, взаємодіючи з H₁ рецепторами, препарат вірогідно пригнічував активність транскрипційного фактору, виступаючи в ролі зворотнього агоністу. Крім того, дезлоратадин зменшу-

вав гістамін-індуковану активність NF-kB. Отримані автором дані свідчать про важливі біологічні властивості дезлоратадину, що є додатковим до всіх добре відомих протиалергічних ефектів [7].

Відомо, що одним із механізмів попередження розвитку апоптозу є активація транскрипційного фактору NF-kB. Крім того, родина транскрипційних факторів NF-kB бере участь в модуляції імунної відповіді, регулюючи синтез прозапальних цитокінів. Вивчено ряд антиапоптотичних білків, що кодуються генами, експресія яких зростає під впливом NF-kB. Це, в свою чергу, призводить до зупинки загибелі клітини [1, 21].

З літературних джерел дезлоратадин в низькій концентрації *in vitro* пригнічує синтез гістаміну ранньої та пізньої фази розвитку алергічного запалення, що свідчить про модуляцію клітинної імунної відповіді під час алергічного запалення у хворих з алергією. На підставі отриманих даних було припущено, що дезлоратадин модулює співвідношення T_H1/T_H2 цитокінів, при цьому домінуючими стають T_H1 [17]. Паралельно цим дослідженням зарубіжними вченими були проведені вивчення впливу дезлоратадину на Т-клітинну імунну відповідь на моделі бронхіальної астми у мишей. Досліджено, що на фоні прийому препарату у відповідь на овальбумін Т лімфоцити сенсibiliзованих тварин відповідали зменшенням синтезу IL-4, IL-5, IL-13 та стимуляцією IFN- γ . Отримані дані свідчать про індукцію Т клітинної відповіді за T_H1 типом та супресію алергічного запалення дихальних шляхів. На підставі отриманих результатів автором було запропоновано використовувати H₁ антигістамінні препарати під час специфічної імунотерапії для отримання більш позитивного ефекту та зменшення прогресування бронхіальної астми [5]. Ці дані свідчать про залучення H₂ рецепторів в регуляцію периферичної толерантності та супресії імунної відповіді, що також було підтверджено під час проведення специфічної імунотерапії у

хворих з atopічними захворюваннями [18]. Визначено, що прийом H_1 антигістамінних препаратів у хворих на передодні першої ін'єкції алергену позитивно впливав на тривалість ефективності імунотерапії. Отримані результати, на думку авторів, обумовлені пригніченням експресії H_1 рецепторів на поверхні Т лімфоцитів, що призводить до індукції H_2 рецепторів [10]. Аналіз літературних даних свідчить про зростаючу кількість досліджень, присвячених вивченню антагоністів H_2 рецепторів в результаті появи стверджень про їх активну участь в регуляції імунної відповіді [16, 22]. Є дані про стимулюючі ефекти циметидину на імунну систему, що обумовлено блокадою підтипів рецепторів на поверхні Т лімфоцитів та пригніченням H_2 -індукованої супресії.

Висновки

Таким чином, результати проведених досліджень свідчать, що $CD4^+CD25^+$ Т лімфоцити хворих на АБА, сенсibilізованих алергенами домашнього пилу, збагаченого дерматофагоїдними кліщами, піддаються алергенспецифічному апоптозу, що є одним із патогенетичних механізмів розвитку алергічного запалення. Прийом дезлоратадину 5 мг на добу протягом 10 днів попереджує розвиток алергенспецифічного апоптозу $CD4^+CD25^+$ Т лімфоцитів за умов розвитку алергічного запалення у хворих на АБА, сенсibilізованих алергенами домашнього пилу. Отримані нами дані підтверджують доцільність використання H_1 антигістамінних препаратів під час проведення специфічної імунотерапії з метою підвищення клінічної ефективності лікування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Зигангирова, Н. А. Роль апоптоза в регуляції інфекційного процесу [Текст] / Н. А. Зигангирова, А. Л. Гинцбург // Журн. мікробіол. — 2004. — № 6. — С. 106–113.
2. Akdis, C. A. Histamine in the immune regulation of allergic inflammation [Text] / C. A. Akdis, K. Blaser // J. Allergy Clin. Immunol. — 2003. — Vol. 112. — P. 15–22.
3. Analysis of the $CD4^+$ T cell responses to house dust mite allergoid [Text] / P. Kalinski [et al.] // Allergy. — 2003. — Vol. 58, № 7. — P. 648–656.
4. Bakker, R. A. Timmerman H., Leurs R. Histamine receptors: specific ligands, receptor biochemistry, and signal transduction [Text] / R. A. Bakker, H. Timmerman, R. Leurs // Clin. Allergy Immunol. — 2002. — Vol. 17. — P. 27–64.
5. Bryce, P. J. Desloratadine inhibits T-cell responses, airway inflammation, and bronchial hyperresponsiveness in murine models of asthma [Text] / P. J. Bryce, R. S. Geha, H. C. Oettgen // Allergy. — 2003. — Vol. 111, № 2. — P. 778.
6. Constitutive activity of the histamine H_1 -receptor reveals inverse agonism of histamine H_1 -receptor antagonists [Text] / R. A. Bakker [et al.] // Eur. J. Pharmacol. — 2000. — Vol. 387. — P. 5–7.
7. Desloratadine exhibits inverse agonism and inhibits NF- κ B activity [Text] / R. Wu [et al.] // Allergy. — 2003. — Vol. 111, № 2. — P. 859.
8. Eosinophil apoptosis in induced sputum from patients with seasonal allergic rhinitis and with asymptomatic and symptomatic asthma [Text] / A. Foresi [et al.] // Ann. Allergy Asthma Immunol. — 2000. — Vol. 84, № 4. — P. 411–416.
9. Green fluorescent protein as a novel tool to measure apoptosis and necrosis [Text] / A. Strebel [et al.] // Cytometry. — 2001. — Vol. 43, № 2. — P. 126–133.
10. Histamine receptor expression on peripheral blood $CD4^+$ lymphocytes is influenced by ultrarash bee venom immunotherapy [Text] / M. Jutel [et al.] // Allergy. — 1997. — Vol. 52, Suppl. 37. — P. 88.
11. Human $CD4^+CD25^+$ T cells derived from the majority of atopic donors are able to suppress Th1 and Th2 cytokine production [Text] / I. Bellinghausen [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. — 2003. — Vol. 111. — P. 862–868.
12. IL-10 and TGF- β cooperate in the regulatory T cell response to mucosal allergens in normal immunity and specific immunotherapy [Text] / M. Jutel [et al.] // Eur. J. Immunol. — 2003. — Vol. 33. — P. 1205–1214.
13. Immunologic self-tolerance maintained by $CD25^+CD4^+$ regulatory T cells constitutively expressing cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 [Text] / T. Takahashi [et al.] // J. Exp. Med. — 2000. — Vol. 192. — P. 303–310.
14. Increased apoptosis of peripheral blood mononuclear cells in patients with perennial allergic asthma/rhinitis: relation to serum markers of apoptosis [Text] / J. Grzegorzczak [et al.] // Mediators Inflamm. — 2002. — Vol. 11, № 4. — P. 225–233.
15. Induction of peripheral mononuclear cell apoptosis in asthmatic patients in remission [Text] / T. Noma [et al.] // J. Asthma. — 2002. — Vol. 39, № 7. — P. 591–601.
16. Levocetirizine modulates inflammatory responses of human neutrophils in the presence of the respiratory syncytial virus [Text] / R. Arnold [et al.] // Allergy. — 2002. — Vol. 57, Suppl. 73. — P. 146.
17. Marshall, Jr. Review of the evidence for the modulation of the allergic inflammatory cascade by the H_1 -antagonist desloratadine [Text] / Jr. Marshall // Allergy. — 2003. — Vol. 111, № 2. — P. 73.
18. Muller, U. Premedication with antihistamines may enhance efficacy of specific-allergen immunotherapy [Text] / U. Muller, Y. Hari, E. Berchtold // J. Allergy Clin. Immunol. — 2001. — Vol. 107. — P. 81–86.
19. Role of interleukin 10 in specific immunotherapy [Text] / C. A. Akdis [et al.] // J. Clin. Invest. — 1998. — Vol. 102. — P. 98–106.
20. Shevach, E. M. Regulatory T cells in autoimmunity [Text] / E. M. Shevach // Annu. Rev. Immunol. — 2000. — Vol. 18. — P. 423–449.
21. Tato, C. M. Host-pathogen interactions: subversion and utilization of the NF- κ B pathway during infection [Text] / C. M. Tato, C. A. Hunter // Infect. Immun. — 2002. — Vol. 70, № 7. — P. 3311–3317.
22. Ying, S. The effect of levocetirizine on histamine- and cytokine-induced up-regulation of eotaxin by endothelial cells [Text] / S. Ying, Q. Meng // Allergy. — 2002. — Vol. 57, Suppl. 73. — P. 145–146.

ВЛИЯНИЕ ДЕЗЛОРАТАДИНА НА АЛЛЕРГЕНСПЕЦИФИЧЕСКИЙ АПОПТОЗ CD4⁺CD25⁺ Т РЕГУЛЯТОРНЫХ КЛЕТОК У БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

И. П. Кайдашев, Н. Л. Куценко

Резюме

Цель нашего исследования — изучение процессов апоптоза CD4⁺CD25⁺ Т регуляторных клеток у больных АБА, сенсibilизированных аллергенами домашней пыли, обогащенных дерматофагоидными клещами, и исследование влияния блокатора H₁ рецепторов — дезлоратадина на процессы апоптоза этих клеток.

Мононуклеары периферической крови пациентов (n=6) и доноров (n=6) стимулировали специфическим антигеном — аллергенами домашней пыли и неспецифическую стимуляцию проводили форболмиристатацетатом. Фенотип лимфоцитов и апоптоз Т регуляторных клеток определяли на проточном цитофлуориметре, используя моноклональные антитела к CD4, CD25, CD95 и Bcl-2. Также проводили аннексин V-пропидиум йодид тест.

Показано, что CD4⁺CD25⁺ Т лимфоциты больных АБА, сенсibilизированных аллергенами домашней пыли, подвергаются аллергенспецифическому апоптозу, что есть одним из патогенетических механизмов развития аллергического воспаления. Прием дезлоратадина 5 мг в сутки на протяжении 10 дней предупреждает развитие аллергенспецифического апоптоза CD4⁺CD25⁺ Т лимфоцитов при условии аллергического воспаления. Полученные нами данные подтверждают целесообразность использования H₁ антигистаминных препаратов во время проведения специфической иммунотерапии с целью повышения клинической эффективности лечения.

THE INFLUENCE OF DESLORATADINE ON ALLERGENSPECIFIC APOPTOSIS CD4⁺CD25⁺ T REGULATORY CELLS IN ATOPIC PATIENTS

I. Kaidashev, N. Kutsenko

Summary

The aim of this study was to analyze whether apoptotic disorders of CD4⁺CD25⁺ T regulatory cells exist in atopic patients having dust mite induced allergic disease, including allergic asthma, and to investigate the influence of the H₁ antagonist desloratadine on apoptosis of CD4⁺CD25⁺ T regulatory cells.

Peripheral blood mononuclear cells of patients (n=6) and healthy subjects (n=6) were stimulated by specific allergen (Dermatofagoides farinae) and in control series by phorbolmyristatacetate. PBMC were labelled with anti-CD4, CD25, CD95, Bcl-2 monoclonal antibodies. Also annexinV-propidium iodide (AnV-PI) test was provided. Lymphocyte subpopulations and apoptosis were analyzed by flow cytometry.

This investigation demonstrates that CD4⁺CD25⁺ T regulatory cells from patients having dust mite induced allergic disease, including allergic asthma in the presence of specific allergen responded by an increase in apoptosis and might be involved in the pathogenesis of atopic asthma. Desloratadine prevents allergenspecific apoptosis of CD4⁺CD25⁺ T regulatory cells in atopic patients.

Treatment with H₁-receptor blockers could be important in specific immunotherapy for its enhancing clinical effectivity.