

- Согласит. документ Ассоц. дет. аллергологов и иммунологов России. – М., 2004. – 76 с.
32. Короткий, Н.Г. Современная наружная терапия дерматозов (с элементами физиотерапии) / Н.Г. Короткий, А.В. Таганов, А.А. Тихомиров / под ред. Н.Г. Короткого. – Тверь, 2001. – 528 с.
33. Груздев К.Д. Электрофизиологическая характеристика действия углекислых и сероводородных вод на рецепторы сосудов кожи // *Вопр. курортологии и физиотерапии*. – М.: Медицина, 1959. – С. 103–108.
34. Массерова В.В., Казначеева Л.Ф. Особенности показателей вегетативной регуляции у больных atopическим дерматитом на фоне становительного лечения // *Сибирское медицинское обозрение*. – 2010. – № 5. – С. 26–28.
35. Казначеева Л.Ф., Массерова В.В., Казначеев К.С., Геращенко Н.В. Клинические особенности течения atopического дерматита у детей при применении «сухих» углекислых ванн // *Мать и Дитя в Кузбассе*. – 2011. – № 2 (45). – С. 17–20.
36. European Task Force on Atopic Dermatitis. Severity scoring of atopical dermatitis: the SCORAD Index (consensus report of the European Task Force on Atopic Dermatitis) // *Dermatology*, 1993; 186:23–31.
37. Маянский, Д.Н. Лекции по клинической патологии: руководство для врачей / Маянский Д.Н., Урсов И.Г. – Новосибирск, 1997. – 249 с. ■

РАЗДЕЛ VIII

ВЛИЯНИЕ СУПЕРАНТИГЕНА НА ОРГАНИЗМ

Е.Н. Супрун

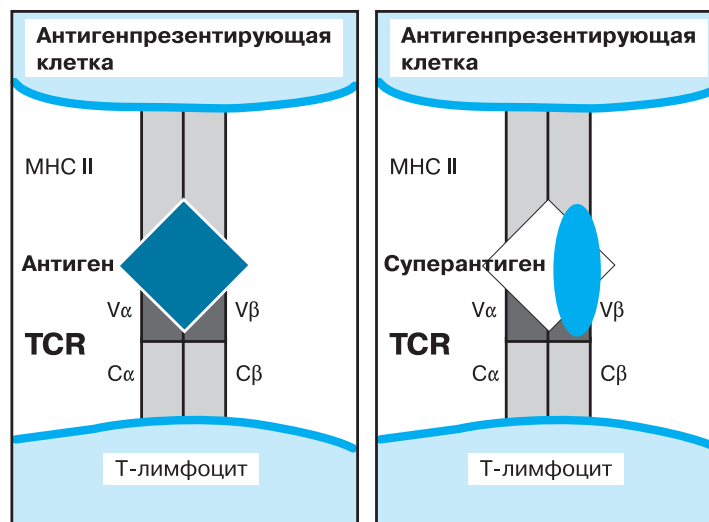
Научно-клинический консультативный центр аллергологии и иммунологии, Москва

Суперантигены (SAg) являются самыми мощными когда-либо обнаруженными митогенами Т-клеток. Концентрации менее 0,1 мкг/мл бактериальных SAg достаточно, чтобы стимулировать Т-лимфоциты неконтролируемым образом, что может привести в результате к резкому повышению температуры, шоку и даже смерти [1]. SAg представляют собой продукты метаболизма бактерий или вирусные белки. По сравнению с индуцированным антигеном Т-клеточным ответом, где 0,001–0,0001% Т-клеток активируются, SAg способны активировать 10–20% Т-клеток периферической крови [2].

Ответ Т-клеток на SAg не является клональным – активируется большое количество разных Т-лимфоцитов. В то время как высокоспецифичное взаимодействие процессированного (обработанного) пептида, находящегося в комплексе МНС с α - и β -цепью TCR (Т-клеточного рецептора), является обязательным при антиген-специфической активации Т-клеток, SAg не подвергаются

внутриклеточному процессингу. Они в виде целых белковых молекул сначала связываются с МНС II класса, а затем с внешней стороной V β -области TCR (рисунок 1). Активация SAg CD4+ Т-клеток приводит к массивному выделению провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опу-

Рисунок 1. Схема активации Т-лимфоцитов антигеном и суперантигеном



холи альфа (TNF- α), интерлейкин-бета (IL-1 β) и Т-клеточных медиаторов IL-2 [3].

В последние годы число известных бактериальных SAg возрастает благодаря секвенированию генома бактерий [4]. Наиболее часто упоминаются 41 бактериальных SAg (таблица 1).

БАКТЕРИАЛЬНЫЕ СУПЕРАНТИГЕНЫ

Первый бактериальный SAg был выделен в конце 1960-х годов Bergdoll и коллегами как секретуемый токсин *S. aureus* и был назван стафилококковым энтеротоксином (SEA) за свои мощные энтеротоксические свойства.

Таблица 1. Свойства суперантигенов

SAg	MW (kDa)	Микро-организмы	Кристаллическая структура	Связь с цинком	МНС II связь α/β цепями	TcR V β	P ₅₀ (h) (pg/ml)	Заболевание
SEA	27•1	<i>S. aureus</i>	+	+	+/+	1•1, 5•3, 6•3, 6•4, 6•9, 7•3, 7•4, 9•1, 23•1	0•1	Пищевое отравление
SEB	28•4	<i>S. aureus</i>	+	–	+/-	1•1, 3•2, 6•4, 15•1	0•8	
SEC1	27•5	<i>S. aureus</i>	–	–	+/-	3•2, 6•4, 6•9, 12, 15•1	0•2	
SEC2	27•6	<i>S. aureus</i>	+	–	+/-	12, 13, 14, 15, 17, 20	0•2	
SEC3	27•6	<i>S. aureus</i>	+	–	+/-	5•1, 12	0•2	
SED	26•9	<i>S. aureus</i>	+	+	+/+	1•1, 5•3, 6•9, 7•4, 8•1, 12•1		
SEE	26•8	<i>S. aureus</i>	–	+	+/+	5•1, 6•3, 6•4, 6•9, 8•1	0•2	
SEG	27•0	<i>S. aureus</i>	–	?	?	3, 12, 13•1, 13•2, 14, 15		
SEH	25•2	<i>S. aureus</i>	+	+	-/+	?		Синдром токсического шока
SEI	24•9	<i>S. aureus</i>	–	?	?	1•1, 5•1, 5•3, 23		Пищевое отравление
SEJ	28•5	<i>S. aureus</i>	–	?	?	?		?
SEK	25•3	<i>S. aureus</i>	–	?	?	5•1, 5•2, 6•7		?
SEL	24•7	<i>S. aureus</i>	–	?	?	?		?
SEM	24•8	<i>S. aureus</i>	–	?	?	?		?
SEN	26•1	<i>S. aureus</i>	–	?	?	?		?
SEO	26•7	<i>S. aureus</i>	–	?	?	?		?
SEP	26•4	<i>S. aureus</i>	–	?	?	?		?
SEQ	26•0	<i>S. aureus</i>	–	?	?	2•1, 5•1, 21•3		?
TSST	21•9	<i>S. aureus</i>	+	–	+/-	2•1	0•2	Синдром токсического шока
SPE-A	26•0	<i>S. pyogenes</i>	+	–	+/-	2•1, 12•2, 14•1, 15•1		Пищевое отравление

Стафилококковый энтеротоксин (SE) является возбудителем пищевых отравлений и проявляется рвотой, диареей в течение 1–2 ч после приема пищи. Митогенная активность его была обнаружена спустя несколько лет, когда Marrack с коллегами обнаружили массовое увеличение Т-

клеток на воздействие *S. aureus* [5]. Обнаружено также, что *S. aureus* выделяет SAg токсин синдрома токсического шока (TSST) [6].

S. pyogenes имеет 12 SAg. Это стрептококковый пирогенный экзотоксин, С, GM, стрептококковый суперантиген (SSA) и стрептококковый митоген-

Таблица 1. Свойства суперантигенов (продолжение)

SAg	MW (kDa)	Микроорганизмы	Кристаллическая структура	Связь с цинком	МНС II связь α/β цепями	TcR Vβ	P ₅₀ (h) (pg/ml)	Заболевание
SPE-C	24•4	<i>S. pyogenes</i>	+	+	–/+	2•1, 3•2, 12•5, 15•1	0•1	Синдром токсического шока. Болезнь Кавасаки?
SPE-G	24•6	<i>S. pyogenes</i>	–	+	?/+	2•1, 4•1, 6•9, 9•1, 12•3	2	?
SPE-H	23•6	<i>S. pyogenes</i>	+	+	–/+	2•1, 7•3, 9•1, 23•1	50	?
SPE-I	26•0	<i>S. pyogenes</i>	–	+	?/+	6•9, 9•1, 18•1, 22	0•1	?
SPE-J	24•6	<i>S. pyogenes</i>	–	+	–/+	2•1	0•1	?
SPE-L/K	27•4	<i>S. pyogenes</i>	–	+	?/+	1•1, 5•1, 23•1	1	Острая ревматическая лихорадка?
SPE-M	26•2	<i>S. pyogenes</i>	–	+	?/+	1•1, 5•1, 23•1	10	
SPE-M*	25•3	<i>S. pyogenes</i>	–	+	?	1•1, 5•1, 23•1		
SSA	26•9	<i>S. pyogenes</i>	–	–	?	1•1, 3, 15		?
SMEZ1	24•3	<i>S. pyogenes</i>	–	+	?/+	2•1, 4•1, 7•3, 8•1	0•08	Синдром токсического шока
SMEZ2	24•1	<i>S. pyogenes</i>	+	+	?/+	4•1, 8•1	0•02	
SePE-H	23•6	<i>S. equi</i>	–	+	?	?		?
SePE-I	25•7	<i>S. equi</i>	–	+	?	?		?
SePE-L	27•4	<i>S. equi</i>	–	+	?	?		?
SePE-M	26•2	<i>S. equi</i>	–	+	?	?		?
SPE-A7	25•9	<i>S. dysgalactiae</i>	–	?	?	?		?
SPE-Gdys	24•4	<i>S. dysgalactiae</i>	–	?	?	?		?
SDM	25•0	<i>S. dysgalactiae</i>	–	?	?	1•1, 23		?
YPM-A	14•5	<i>Y. pseudotuberculosis</i>	–	?	?	3, 9, 13•1, 13•2		Болезнь Кавасаки?
YPM-B	14•6	<i>Y. pseudotuberculosis</i>	–	?	?	3, 9, 13•1, 13•2		
MAM	25•2	<i>M. arthritidis</i>	–	+	?	6, 8		Артрит?
K18	?	HERV-K	–	?	?	7,13•1		Инсулиннезависимый сахарный диабет?

ный экзотоксин (SMEZ) 1 и 2. Многие новые SAg были определены путем скрининга генома пирролидонилпептидазы [7]. Внезапные открытия новых последовательностей SAg привели к путанице в номенклатуре, где некоторым последовательностям были даны два разных имени. Например SPE-K, определенные в штамме серотипа M3 из США, идентичны SPE-L, найденным в M3-штамме из Японии и штамме M89 из Новой Зеландии [8].

Наименее мощным из всех SAg является SPE-H, который производит 50% максимального ответа, в то время как SMEZ-2 является самым сильным SAg [9].

При сравнении структуры SAg стафилококков и стрептококков можно сделать заключение, что они являются представителями одного большого семейства белков и произошли от одного исходного SAg.

ВИРУСНЫЕ СУПЕРАНТИГЕНЫ

MMTV (вирус опухоли молочной железы) относится к ретровирусу и вызывает карциному молочной железы у мышей. Суперантигены MMTV были обнаружены сначала Felstenstein в 1974 году и были причислены к стимулирующим лимфоциты (MLS) антигенам. Т-клеточный ответ на антигены Mls аналогичен ответу на бактериальные SAg. SAg-ген был идентифицирован позже в структуре концевой 3'-повтора (LTR) из MMTV генома и не показал гомологию с бактериальными генами SAg [10]. Инфекционные MMTV присутствуют в ткани молочной железы и грудном молоке. SAg-молекулы являются важным компонентом жизненного цикла вируса, обеспечивая эффективную репликацию вируса в инфицированных клетках кишечника.

ЭНДОГЕННЫЕ СУПЕРАНТИГЕНЫ

В 1996 году Sutkowski и соавт. отметили, что вирус Эпштейна-Барр (EBV) инфицирует человеческие В-клеточные линии, предполагалось наличие EBV кодированных SAg [11]. Позже та же группа ученых показала, что ранее описанная связанная с SAg активность EBV на самом деле кодируется аллелями эндогенных ретровирусов человека (HERV)-K18ген, которые транскрипционно активируются EBV. Авторы предполагают, что эндогенные SAg могут облегчать передачу вируса EBV аналогично MMTV у мышей.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ДЕЙСТВИЯ СУПЕРАНТИГЕНОВ

Пищевое отравление. Стафилококковые SAg SEA-SEE и SEG-SEI являются сильнодействующими токсинами желудочно-кишечного тракта. Менее 1 мкг токсина достаточно, чтобы вызвать рвоту у человека. Предположительно свойством вызывать рвоту данный суперантиген обладает из-за гибкой дисульфидной петли в N-концевом домене, но точный механизм или конкретная молекула, которые приводят к заболеванию, еще не выявлены [12].

Синдром токсического шока (TSS). Классический синдром токсического шока (TSS), вызванный золотистым стафилококком, можно рассматривать как «синдром капиллярной утечки» и включает в себя следующие признаки: гипотензия, сыпь, шелушение, лихорадка и полиорганное поражение [13]. TSS опосредован TNF- α .

Стрептококковый синдром токсического шока (STSS). Является наиболее тяжелой формой инвазивных стрептококковых заболеваний. Уровень смертности достигает 50%. Клинические симптомы подобны TSS, кроме того наблюдаются проявления, связанные с бактериемией – миозит, некротический фасциит [14].

Острая ревматическая лихорадка (ARF). ARF является одной из ведущих причин заболеваний сердца у детей школьного возраста, которая развивается на фоне заболевания носоглотки. ARF представляет собой перекрестно-реактивный иммунный ответ сердечной ткани. Предполагают, что активация Т-клеток может быть обусловлена в данном случае SAg. Выделено несколько серотипов стрептококковых SAg, связанных с ARF.

Болезнь Kawasaki (KD). KD – системный васкулит неизвестной этиологии. KD связан с выраженной активацией Т-клеток и моноцитов, клинически наблюдаются сходства между KD и TSS, STSS, скарлатиной. Можно предположить, что возбудителем является токсин на основании высокой эффективности раннего введения внутривенно иммуноглобулина. Некоторые исследователи сообщили о селективной экспансии Т-клеток, несущих V β 2•1 TcR, которые указывают на причастность SAg к развитию заболевания [15]. Также есть информация о возможной связи между KD и митогенным фактором иерсинии (YPM) [16].

Аутоиммунные заболевания. Рассматриваются три возможных механизма участия суперантигенов в развитии аутоиммунных нарушений.

А. Активация аутореактивных Т-лимфоцитов. Доказано, что SAg могут непосредственно активировать аутореактивные Т-лимфоциты, которые затем мигрируют в соответствующие ткани и вызывают аутоиммунные нарушения, продуцируя цитокины и/или реализуя свою киллинговую функцию.

Б. Активация аутореактивных В-лимфоцитов. Осуществляется за счет того, что SAg связывает молекулы комплекса HLA II класса, имеющиеся на В-лимфоцитах, с молекулой Т-клеточного антиген-распознающего рецептора. В этом случае активация Т-лимфоцитов происходит без специфического распознавания антигена, а неспецифически под влиянием SAg. Тем не менее такой Т-лимфоцит продуцирует соответствующие цитокины, которые способствуют тому, что активированный аутореактивный В-лимфоцит начинает продуцировать аутоантитела. Последние образуют иммунные комплексы и, оседая в тканях, вызывают их повреждение.

В. Активация антигенпредставляющих клеток. SAg могут активировать антигенпредставляющие клетки, например макрофаги. Это приводит к высвобождению из них цитокинов, супероксидных анионов и других медиаторов воспаления. Активация макрофагов может также привести к нарушению процессинга антигенов с последующей презентацией аутоантигенов аутореактивным Т-лимфоцитам [17].

Атопический дерматит. Проведенные исследования предполагают, что одной из причин, по которым *S. aureus* вызывает или поддерживает воспаление кожи при АД, является секреция этой патогенной бактерией суперантигенов. Суперантигены, в отличие от классических антигенов, способны не только запускать IgE-опосредованный механизм атопической реакции, но и стимулировать массивную активацию Т-клеток и макрофагов [18]. Более половины пациентов с АД имеют изоляты *S. aureus*, культивированные с их кожи, которые секретируют суперантигены, такие как стафилококковые энтеротоксины А (SEA) или В (SEB) и токсин-1 синдрома токсического шока (TSST-1) [19]. Большинство пациен-

тов с АД продуцируют специфические IgE-антитела, направленные против стафилококковых токсинов, обнаруживаемых в их коже. Стафилококковый энтеротоксин В (SEB), нанесенный на кожу в количестве нескольких микрограммов, может вызвать экзематозные изменения в виде эритемы и уплотнения как на непораженных участках кожи больных с АД, так и на коже здоровых людей [20]. Стафилококковые суперантигены, выделяемые на поверхность кожных покровов, проникают через воспаленную кожу и стимулируют эпидермальные клетки Лангерганса или макрофаги к продукции IL-1, фактора некроза опухоли (TNF) и IL-12. Эти локально образованные IL-1 и TNF индуцируют экспрессию Е-селектина на сосудистом эндотелии, обеспечивая начальный приток CLA+ клеток памяти и эффекторных клеток. Локальная секреция IL-12 может увеличить экспрессию CLA на тех Т-клетках, которые уже активированы аллергеном или суперантигеном, и таким образом повысить рециркуляцию Т-клеток кожи. IL-12 секретируется клетками Лангерганса, простимулированными токсином. Клетки Лангерганса мигрируют в кожно-ассоциированные лимфатические узлы и увеличивают экспрессию CLA, таким образом создавая дополнительные, расположенные в коже, эффекторные Т-клетки памяти. В результате продолжительной активации Т-клеток и макрофагов в коже происходит хронизация воспаления. Последние исследования Bratton D.L. с соавторами показали, что стафилококковые суперантигены вызывают продукцию гранулоцит-макрофаг-колониестимулирующего фактора, результатом которой является подавление апоптоза моноцитов-макрофагов (т.е. увеличивают продолжительность жизни провоспалительных клеток), что также обеспечивает хронизацию АД [21].

Суперантигенам уделено много внимания со времени открытия механизма их действия. С тех пор была представлена информация об их структуре и молекулярных механизмах действия в организме, но до сих пор остается малоизученной их непосредственная роль в развитии заболеваний. Это удивительное «семейство молекул» способно подорвать адаптивный иммунный ответ путем воздействия на две самых важных молекулы в распознавании антигена TCR и MHC II

класса. Золотистый стафилококк и стрептококк являются синантропными организмами в организме человека, поэтому тот факт, что у них есть потенциал, чтобы активировать иммунный ответ таким драматическим образом, означает, что их распространение должно быть под жестким контролем, и что иммунная система должна иметь дело с их непрерывным присутствием. Возможно, эта постоянная подсознательная активация Т-клеток имеет определенную пользу для человека.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bohach G., Fast D., Nelson R. et al. Staphylococcal and streptococcal pyrogenic toxins involved in toxic shock syndrome and related illnesses // *Crit. Rev. Microbiol.* 1990;17:251–72.
2. Sachse S., Seidel P., Gerlach D. et al. Superantigen-like gene (s) in human pathogenic *Streptococcus dysgalactiae*, subsp. *equisimilis*: genomic localisation of the gene encoding streptococcal pyrogenic exotoxin G (speG (dys)FEMS // *Immunol. Med. Microbiol.* 2002;34:159–67.
3. Miethke T., Wahl C., Heeg K. et al. T cell-mediated lethal shock triggered in mice by the superantigen staphylococcal enterotoxin B. Critical role of tumor necrosis factor // *J. Exp. Med.* 1992;175:91–8.
4. Baba T., Takeuchi F., Kuroda M. et al. Genome and virulence determinants of high virulence community-acquired MRSA // *Lancet.* 2002;359:1819–27.
5. Marrack P., Kappler J. The staphylococcal enterotoxins and their relatives // *Science.* 1990;248:705–11.
6. Bonventre P., Heeg H., Cullen C. et al. Toxicity of recombinant toxic shock syndrome toxin 1 and mutant toxins produced by *Staphylococcus aureus* in rabbit infection model of toxic shock syndrome // *Infect Immun.* 1993;61:793–9.
7. Smoot J., Barbian K., Van Gompel J. et al. Genome sequence and comparative microarray analysis of serotype M18 group A *Streptococcus* strains associated with acute rheumatic fever outbreaks. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2002;99:4668–73.
8. Beres S., Sylva G., Barbian K. et al. Genome sequence of a serotype M3 strain of group A *Streptococcus*: phage-encoded toxins, the high-virulence phenotype, and clone emergence // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2002;99:10078–83.
9. Proft T., Moffatt S., Berkahn C. et al. Identification and characterization of novel superantigens from *Streptococcus pyogenes* // *J. Exp. Med.* 1999;189:89–101.
10. Acha-Orbea H., MacDonald H. Superantigens of mouse mammary tumor virus // *Annu Rev. Immunol.* 1995;13:459–86.
11. Sutkowski N., Palkama T., Ciurli C. et al. An Epstein–Barr virus-associated superantigen // *J. Exp. Med.* 1996;184:971–80.
12. Alber G., Hammer D., Fleischer B. Relationship between enterotoxin- and T lymphocyte-stimulating activity of staphylococcal enterotoxin B // *J. Immunol.* 1990;144:4501–6.
13. McCormick J., Yarwood J., Schlievert P. Toxic shock syndrome and bacterial superantigens. An update // *Annu Rev. Microbiol.* 2001;55:77–104.
14. Stevens D. Invasive group A streptococcus infections // *Clin. Infect. Dis.* 1992;14:2–13.
15. Abe J., Kotzin B., Jujo K. et al. Selective expansion of T cells expressing T-cell receptor variable regions V beta 2 and V beta 8 in Kawasaki disease // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1992;89:4066–70.
16. Konishi N., Baba K., Abe J. et al. A case of Kawasaki disease with coronary artery aneurysms documenting *Yersinia pseudotuberculosis* infection // *Acta Paediatr.* 1996;86:661–4.
17. Racke M., Quigley L., Cannella B. et al. Superantigen modulation of experimental allergic encephalomyelitis: activation of anergy determines outcome // *J. Immunol.* 1994;152:2051–9.
18. Kotzin B.L., Leung DYM., Kappler J., Marrack P. Superantigens and their potential role in human disease // *Adv. Immunol.* 1993;54:99–166.
19. Leung DYM., Harbeck R., Bina P., Reiser RF., Yang E., Norris D.A. et al. Presence of IgE antibodies to staphylococcal exotoxins on the skin of patients with atopic dermatitis: evidence for a new group of allergens // *J. Clin. Invest.* 1993;92:1374–1380.
20. Skov L., Olsen J.V., Giorno R., Trumble A., Schlievert P.M., Baadsgaard O. et al. Application of staphylococcal enterotoxin B on normal and atopic skin induces upregulation of T cells via a superantigen-mediated mechanism // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000;105:820–826.
21. Bratton D.L., May K.R., Kailey J.M., Doherty D.E., Leung DYM. Staphylococcal toxic shock syndrome toxin-1 inhibits monocyte apoptosis // *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999;103:895–900. ■