

К ВОПРОСУ О ВЗАИМОСВЯЗЯХ ПРОДУКЦИИ ИММУНОГЛОБУЛИНА Е И ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ У БОЛЬНЫХ ИКСОДОВЫМ КЛЕЩЕВЫМ БОРРЕЛИОЗОМ

Симакова А.И., Маркелова Е.В.

Владивостокский Государственный медицинский университет, Россия

Резюме. С целью установления роли цитокинов IL-4, IL-13 и IFN γ в регуляции синтеза общего IgE в сыворотке крови у больных разными формами ИКБ, был обследован 31 пациент. Полученные результаты выявили, что больных ИКБ независимо от формы болезни по уровню синтеза общего IgE можно разделить на две подгруппы. В подгруппе больных с повышенным содержанием общего IgE прослеживается одинаковая динамика про- и противовоспалительных цитокинов, характеризующая превалирование Th2 иммунного ответа. У пациентов со сниженным содержанием этого иммуноглобулина наблюдается смешанный Th1/Th2 тип и более гладкое течение болезни. Также установлена прямая корреляционная зависимость между высокой концентрацией общего IgE в сыворотке крови и титром IgM.

Ключевые слова: IgE, цитокины, иксодовый клещевой боррелиоз.

Simakova A.I., Markelova E.V.

CORRELATION BETWEEN IgE PRODUCTION AND CYTOKINE PATTERN IN PATIENTS WITH IXODES TICK-BORNE BORRELIOSIS

Abstract. With the purpose of establishment of the role of IL-4, IL-13 and IFN γ cytokines in regulation of the general IgE synthesis in serum of patients with different forms of tick-borne borreliosis, 31 patients have been surveyed. The received results have revealed that patients with ITBB irrespective of the level of the general IgE synthesis can be divided into two subgroups. In a subgroup of patients with the increased level of the general IgE, identical dynamics of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines, describing the prevalence of the Th2 immune response has been observed. In patients with the reduced level of this antibody the mixed Th1/Th2 type and more smooth course of the illness were observed. Also, direct correlation between high level of the general IgE in serum and IgM titer was shown. (*Med. Immunol., 2005, vol.7, № 4, pp 411-416*)

Известно, что в формировании иммунного ответа на внедрение различных микроорганизмов принимают участие иммуноглобулины разных классов [11]. Хорошо изучена и доказана роль иммуноглобулинов классов А, М и G в патогенезе инфекционных заболеваний. Однако на сегодняшний день не вполне определена как патогенетическая, так и протективная роль иммуноглобулина Е (IgE) при конкретных инфекци-

ях [6]. Отличие IgE от антител других классов заключается в строении Fc-фрагмента, состоящего из трех доменов, кроме того, на разных клетках представлены высокоаффинные и низкоаффинные рецепторы для IgE [18]. Исследования последних лет показали, что IgE-антитела принимают участие в представлении антигена, которое осуществляется через Fc ϵ RI или CD23 на поверхности антиген-распознающих клеток (В-лимфоцитов, макрофагов, фолликулярных дендритных клеток, клеток Лангерганса) [25, 26]. Комплекс антигена с IgE усиливает продукцию антител других классов, который обусловлен связыванием CD23 на поверхности В-лимфоцитов [1, 13]. Считают, что в индукции IgE-ответа принимают участие Т-хелперы 2 (Th2). Основными медиаторами синте-

Адрес для переписки:

Симакова А.И.

690049 Владивосток, ул. Кутузова д. 3, кв. 43.

Тел.: (4232) 23-34-19.

E-mail: anna-inf@yandex.ru

за IgE являются цитокины Th2: IL-4 и IL-13. Из них IL-4 служит фактором роста и дифференцировки В-лимфоцитов, стимулирует синтез IgE, дифференцировку Т-хелперов по Th2 типу и созревание тучных клеток, а IL-13 усиливает экспрессию CD23, CD72 и антигенов HLA II класса на В-лимфоцитах, стимулирует пролиферацию В-лимфоцитов и синтез IgE [7]. Рассматриваются два пути переключения синтеза антител: последовательный с IgM на IgG и затем на IgE и автономный [20]. Определена супрессирующая роль цитокинов Т-хелперов 1 типа (Th1): IFN γ и IL-2 в регуляции синтеза IgE-антител [24]. Имеются сведения, что индуктор IFN γ IL-12 оказывает негативное действие на продукцию IgE [3]. Вместе с тем показано, что стимулируют синтез IgE, индуцированный IL-4 и IL-13 целый ряд цитокинов: IL-5, IL-6, IL-9, IL-16, и TNF β [9, 15, 17, 22], а подавляют продукцию IgE провоспалительные цитокины IL-8 и IFN α [19, 21].

В инфекционной патологии изучена роль цитокинов в регуляции синтеза IgE-ответа у больных гельминтозами и паразитарными инвазиями. Иммунный ответ человека на инфицирование нематодами характеризуется выраженной продукцией IL-4 и IL-5, повышением синтеза общего IgE, а также эозинофилией крови и тканей кишечника [5]. В эксперименте показано, что субпопуляция Th2 клеток имеет важное значение для борьбы с гельминтами, поражающими кишечник. Так, у мышей, в норме устойчивых к заражению власоглавом, при нейтрализации IL-4 (цитокина Th2 клеток) развивается хроническая инвазия [10]. Показано, что у больных висцеральной формой лейшманиоза наблюдается активация Th2 ответа, а супрессия клеточно-опосредованного ответа обусловлена повышением синтеза IL-4 и IL-10 [16]. Антитела класса IgE к антигенам лейшманий при этой форме болезни считают маркером активного процесса [14]. Есть сведения о корреляции повышения уровня общего IgE с тяжестью заболевания при некоторых вирусных инфекциях, в частности ВИЧ-инфекции, инфекционном мононуклеозе, геморрагической лихорадке с почечным синдромом [1, 7, 23]. Установлено, что у детей с иксодовым клещевым боррелиозом (ИКБ) как недостаточность общего IgE, так и избыточный уровень его в крови являются неблагоприятным условием для развития эффективного иммунного ответа к боррелиям [5].

Таким образом, анализ данных литературы свидетельствует, что при инфекционных процессах разной этиологии наблюдается продукция антител IgE. В регуляции синтеза IgE принимают участие цитокины разных классов.

Целью нашего исследования явилось изучение роли цитокинов IL-4, IL-13 и IFN γ в регуляции синтеза общего IgE в сыворотке крови больных с разными формами ИКБ.

Материалы и методы

Проанализированы клинико-патогенетические синдромы ранней или первой стадии ИКБ у 31 больного, находившихся в клинике инфекционных болезней ВГМУ с мая по октябрь 2003 года. Из них у 21 была эритемная форма (ЭФ) и у 10 - безэритемная форма (БЭФ) болезни. В анамнезе большинство из них (88,9%) имели укус клеща. Среди заболевших преобладали лица трудоспособного возраста (от 24 до 60 лет - 71,4%). Мужчины составили 60,7%, женщины - 39,3%. Клиническое наблюдение осуществлялось в остром периоде заболевания. Все больные получили курс антибактериальной терапии (доксициклина гидрохлорид 200 мг первые 5 дней внутривенно, капельно, затем по 200 мг/сут. per os. Курс лечения 14 дней.)

Специфическое подтверждение диагноза ИКБ осуществлялось путем выявления IgM, IgG и общих антител двумя методами: стандартным непрямым методом флюоресцирующих антител (НМФА) с использованием коммерческого диагностикума НИИЭМ им Н. Ф. Гамалеи РАМН и в иммуноферментном анализе (ИФА) с применением тест - систем Научно-производственной фирмы «Хеликс» (Санкт - Петербург).

Уровень общего IgE в сыворотке крови определяли с помощью тест-систем производства ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск) в «сэндвич» - варианте твердофазного ИФА согласно прилагаемой инструкции. Расчеты количества IgE проводили путем построения калибровочного графика на прилагаемом к набору бланке. Количество выражали в МЕ/мл, чувствительность анализа 2,0 МЕ/мл. Анализ концентрации общего IgE в сыворотке крови проводили 2-хкратно при поступлении и на 10 день. Контролем служил уровень IgE, определенный в стандартной сыворотке крови, прилагаемой к набору.

Содержание цитокинов (IL-4, IL-13 и IFN γ) в сыворотке крови определяли с помощью реактивов «R&D Diagnostic Inc.» (USA) с использованием «сэндвич» - варианта твердофазного ИФА согласно прилагаемой инструкции. Учет результатов производили на иммуноферментном анализаторе «Multiscan» (Финляндия). Расчеты количества цитокинов проводили путем построения калибровочной кривой с помощью компьютерной программы. Количество выражали в пикограммах на миллилитр (пг/мл). Анализ цитокинового профиля осуществляли 2-хкратно при поступлении пациента в стационар и на 10 день болезни. Контрольную группу составили 50 здоровых доноров Краевой станции переливания крови.

Статистическую обработку производили с использованием программ Microsoft Excel 2002, Biostatistics 4.03.

Результаты и обсуждение

В группе больных ЭФ ИКБ ведущим маркером болезни была мигрирующая эритема (МЭ), появившаяся у большинства (98,9±0,2%) в первый день болезни. У 40±1,4% больных она была кольцевидной, а у 60±1,2% - гомогенной. Появление эритемы в 30±1,8% случаев сопровождалось регионарным лимфаденитом. По уровню общего IgE в сыворотке крови все пациенты с этой формой ИКБ разделились на две подгруппы. В первой подгруппе больных (12 человек) концентрация общего IgE при первичном исследовании оказалась повышенной. Этот показатель колебался от 190 МЕ/мл до 900 МЕ/мл и, как видно из табл.1, в среднем он составил 297,2±53,5 МЕ/мл, против 100,0±20,0 МЕ/мл в контрольной сыворотке (p<0,001). В динамике наблюдения у этих больных отмечен достоверный рост общего IgE до 377,2±69,7 МЕ/мл (p<0,001). Интересной оказалась и динамика цитокинов Th1 и Th2 лимфоцитов в этой подгруппе больных. Известно, что IL-4 и IL-13 являются маркерами Th2 типа иммунного ответа, а IFN γ - Th1 типа. При первичном исследовании зафиксировано повышение уровней IL-4 до 11,48 ± 3,19 пг/мл (в группе контроля он составил 3,24±0,44 пг/мл, p<0,05) и IL-13 в 6 раз (103,14±11,11 пг/мл против 17,17±8,98 пг/мл соответственно, p<0,001). При этом концентрация IFN γ в сыворотке крови оставалась в пределах нормы (16,58±5,77 пг/мл против 13,73±1,7 пг/мл в группе контроля, p>0,05). В динамике через 10 дней отмечен достоверный рост IL-4 до 30,66±10,3 пг/мл (p<0,05), а уровень IL-13 в сыворотке крови незначительно снизился до 96,99 ± 12,07 пг/мл. Одновременно с этим зафиксировано и нарастание уровня IFN γ более, чем в два раза по сравнению с дебютом заболевания и здоровыми донорами (40,55±12,28 пг/мл, p<0,05). Следовательно, у больных данной подгруппы в ранний период болезни иммунный ответ характеризуется преобладанием субпопуляции Th2 клеток, обусловленный значительной продукцией иммунокомпетентными клетками IL-4 и IL-13, что приводит к повышенной продукции В-лимфоцитами IgE. Компенсаторной активации продукции и секреции в IFN γ - ингибитора IgE

в динамике наблюдения оказалось недостаточно, поскольку параллельно увеличился уровень IL-4 - главного индуктора синтеза реагинов. Нарастание IFN γ в определенной степени можно объяснить воздействием IL-13 на естественные киллеры (ЕК), т.к. IL-13 способен самостоятельно индуцировать синтез IFN γ этой популяцией клеток [12]. Однако нельзя исключить и процесс одновременной активации Th1 типа.

Вторая подгруппа составила 8 человек, у них наблюдались низкие концентрации IgE от 4,5 до 95,0 МЕ/мл (p<0,001). Средний уровень продукции общего IgE при первичном исследовании был вдвое ниже, чем в контроле - 50,3±10,4 МЕ/мл (p<0,05), оставался практически неизменным и через 10 дней (48,6±10,8 МЕ/мл, p>0,05). У одного больного общего IgE в сыворотке крови не было обнаружено. Иной была и динамика цитокинов у больных этой подгруппы. При первичном исследовании, как и у больных 1-ой подгруппы, зафиксировано нарастание цитокинов, продуцируемых Th2: IL-4 (34,07 ± 14,01 пг/мл, p<0,05) и IL-13 (124,01±8,05 пг/мл, p<0,001). При этом одновременно наблюдалось и повышение более, чем в три раза уровня IFN γ в сыворотке крови (42,01±12,29 пг/мл, p<0,05) - ингибитора синтеза IgE. Как видно из табл.1, значимые различия уровней про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови в динамике наблюдения отсутствовали (p>0,05). Результаты исследования в данной подгруппе больных свидетельствуют, что недостаток продукции общего IgE обусловлен высоким содержанием IFN γ в сыворотке крови уже с первых дней заболевания (r= - 0,41; p<0,05).

Интересными, на наш взгляд, оказались и клинические проявления болезни у пациентов с разным уровнем IgE в сыворотке крови. Известно, что кроме МЭ острый период ИКБ характеризуется наличием общеинтоксикационного синдрома (ОИС), а также симптомами органических поражений, которые свидетельствуют о диссеминации боррелий [2, 8]. У больных обеих подгрупп ОИС проявлялся лихорадкой, слабостью, головокружением и головной болью, реже наблюдались общие артралгии и миалгии.

Табл. 1. СОДЕРЖАНИЕ ЦИТОКИНОВ И ОБЩЕГО IgE В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У БОЛЬНЫХ С ЭФ ИКБ

Подгруппы (n)	Дни болезни	Исследуемые цитокины, М±m (пг/мл)			Исследуемый иммуноглобулин, М±m (МЕ/мл)
		IL-4	IL-13	IFN γ	IgE
1-ая (12)	1-5	11,48±3,19*	103,14±11,11***	16,58±5,77	297,2±53,5***
	10-11	30,66±10,3*	96,99±12,07***	40,55±12,28*	377,2±69,7***
2-ая (8)	1-5	34,07±14,01*	124,01±8,05***	42,01±12,29*	50,3±10,4*
	10-11	23,54±4,69**	136,31±33,66***	58,81±14,01**	48,6±10,8*
Контроль		3,24±0,44	17,17±8,98	13,73±1,7	100,0±20,0

Примечание: статистическая достоверность различий (p) с контрольной группой p<0,05*, p<0,01**, p<0,001***

Однако в первой подгруппе больных лихорадочный период был более продолжительным и составил $7,4 \pm 0,9$ дней, тогда как во второй его длительность составила всего $3,0 \pm 0,4$ дня, ($p < 0,01$). Кроме того, в первой подгруппе мы чаще наблюдали повышение температуры до фебрильных цифр. При этом достоверных различий между выраженностью других симптомов ОИС у больных сравниваемых подгрупп мы не нашли. Также не было отмечено зависимости уровня IgE и размеров МЭ. Анализ органических поражений у больных обеих подгрупп показал, что у пациентов с повышенным содержанием общего IgE в сыворотке крови чаще наблюдалось одновременное поражение нескольких систем, чем у больных второй подгруппы. Так, одновременное поражение сердечно-сосудистой и нервной систем, мы наблюдали у 3-х больных ($25,0 \pm 2,5\%$) в первой подгруппе и только у одного человека во второй. При этом средняя продолжительность пребывания в стационаре была практически одинаковой в обеих подгруппах ($13,7 \pm 1,6$ дня и $13,2 \pm 1,6$ дня соответственно, $p > 0,05$).

Таким образом, у больных ЭФ ИКБ в ранние сроки болезни наблюдается неоднозначный синтез общего IgE в ответ на внедрение боррелий, который обусловлен разной продукцией цитокинов Th1 и Th2 типов. Отмечена корреляция между уровнем общего IgE в сыворотке крови и тяжестью течения ИКБ (табл. 2).

Согласно литературным данным около 30% ИКБ может протекать в безэритемной форме [8]. Представляло интерес изучить продукцию общего IgE и уровень про- и противовоспалительных цитокинов у больных этой формы заболевания. Как видно из таблицы 2, у большинства больных с БЭФ ИКБ (1-ая подгруппа, $n=8$) уровень IgE в сыворотке крови оказался повышенным и составил при первичном исследовании $450,0 \pm 106,3$ МЕ/мл ($p < 0,05$) с тенденцией к снижению в динамике до $359,0 \pm 62,7$ МЕ/мл. И только 2 человека (2-ая подгруппа) имели сниженные концентрации IgE ($30,0 \pm 0,0$ МЕ/мл) при поступлении. Однако через 10 дней при повторном исследовании у одного из них мы наблюдали повышение уровня IgE в сыворотке крови до $430,0$

МЕ/мл, а у второго пациента динамика IgE отсутствовала. Содержание цитокинов IL-4, IL-13 и IFN γ у больных 1-ой подгруппы с БЭФ ИКБ оказалась такой же, как и у пациентов с ЭФ с повышенным уровнем общего IgE в сыворотке крови. Так, при первичном исследовании уровень IL-4 в плазме был повышен более, чем в 5 раз по сравнению с группой контроля и составил $17,40 \pm 6,87$ пг/мл, $p < 0,05$. Зафиксировано достоверное нарастание и IL-13 до $112,62 \pm 16,37$ пг/мл ($p < 0,001$). При этом концентрация IFN γ практически не нарастала и составила $19,69 \pm 8,19$ пг/мл, $p > 0,05$. В динамике наблюдения через 10 дней уровень IL-4 повысился почти в три раза до $51,99 \pm 10,9$ пг/мл ($p < 0,05$), отмечена тенденция к росту IL-13, $p > 0,05$ (табл.2) и незначительное повышение концентрации IFN γ ($35,47 \pm 10,64$ пг/мл, $p > 0,05$). Особенности содержания IL-4, IL-13 и IFN γ в сыворотке крови у пациентов 2-ой подгруппы мы не обнаружили.

Клинические проявления ИКБ у больных с этой формой болезни характеризовались более выраженным общеинтоксикационным синдромом, чем у пациентов с ЭФ ИКБ. Продолжительность лихорадочного периода составила $11,6 \pm 2,6$ дня, ($p < 0,05$). Поражение НС наблюдалось у большинства пациентов с высоким уровнем общего IgE в крови. При этом у трех ($37,5 \pm 2,7\%$) человек из них проявлялось симптомами менингита. Но только у одной больной в ликворе зарегистрирован лимфоцитарный плеоцитоз. Еще одной больной предъявлял жалобы на интенсивные боли в поясничной области с иррадиацией в копчик. Изменения на ЭКГ наблюдались у 5 ($62,5 \pm 2,2\%$) пациентов. Средняя продолжительность пребывания в стационаре составила $16,5 \pm 1,2$ дня и была существенно выше, чем у пациентов с ЭФ ИКБ, ($p < 0,05$).

Итак, у больных с БЭФ ИКБ также наблюдаются как высокие, так и низкие концентрации уровни общего IgE в сыворотке крови, синтез которого обусловлен продукцией цитокинов иммунокомпетентными клетками. У большинства больных прослеживается отчетливая связь между уровнем продукции общего IgE и тяжестью клинических проявлений.

Табл. 2. СОДЕРЖАНИЕ ЦИТОКИНОВ И ОБЩЕГО IgE В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У БОЛЬНЫХ С БЭФ ИКБ

Подгруппы (n)	Дни болезни	Исследуемые цитокины, M \pm m (пг/мл)			Исследуемый иммуноглобулин, M \pm m (МЕ/мл)
		IL-4	IL-13	IFN γ	
1-ая (8)	1-5	$17,40 \pm 6,87^*$	$112,62 \pm 16,37^{***}$	$19,69 \pm 8,19$	$450,0 \pm 106,3^*$
	10-11	$51,99 \pm 10,9^{***}$	$142,68 \pm 29,04^{***}$	$35,47 \pm 10,64^*$	$359,0 \pm 62,7^*$
2-ая (2)	1-5	$20,30 \pm 0,00^{***}$	$100,69 \pm 12,12^{***}$	$22,62 \pm 7,76^{**}$	$30,0 \pm 0,00^{**}$
	10-11	$14,08 \pm 9,77$	$157,49 \pm 52,29^*$	$13,21 \pm 4,77$	$227,5 \pm 143,8$
Контроль		$3,24 \pm 0,44$	$17,17 \pm 8,98$	$13,73 \pm 1,7$	$100,0 \pm 20,0$

Примечание: статистическая достоверность различий (p) с контрольной группой $p < 0,05^*$, $p < 0,01^{**}$, $p < 0,001^{***}$

Как уже было сказано выше, IgE играет важную роль в афферентных реакциях иммунной системы, связанных с презентацией антигена. Антигенспецифические IgE увеличивают концентрацию специфических IgM, IgG более, чем в сто раз. Что особенно важно при низком содержании антигена [1]. Существует мнение, что при ИКБ возможна относительно длительная локализация возбудителя в «воротах инфекции» и минимальное антигенное раздражение иммунной системы в это время [8]. В нашем исследовании установлена прямая корреляционная зависимость между уровнем общего IgE и титром IgM в ранние сроки болезни у больных с повышенной концентрацией реагина в сыворотке крови с ЭФ и БЭФ ИКБ ($r=0,84$ и $r=0,67$, соответственно, при $p<0,001$). В подгруппах больных с низким содержанием IgE такой зависимости выявлено не было. Полученные данные подтверждают участие общего IgE в патогенезе ИКБ.

Заключение

Анализ продукции общего IgE и уровень цитокинов IL-4, IL-13, IFN γ в сыворотке крови у больных разными формами ИКБ выявил следующие различия: в подгруппе больных с повышенным содержанием общего IgE независимо от формы болезни прослеживается одинаковая динамика про- и противовоспалительных цитокинов. Она характеризует превалирование Th2 типа иммунного ответа и более выраженные клинические проявления болезни, тогда как у пациентов со сниженным содержанием этого иммуноглобулина наблюдается смешанный Th1/Th2- тип и более гладкое течение болезни. Установленная прямая корреляция между высокой концентрацией общего IgE в сыворотке крови и титром IgM свидетельствует об участии этого класса антител в патогенезе ИКБ.

Список литературы

1. Алексеев О.А., Суздальцев А.А., Ефратова Е.С. Иммунные механизмы в патогенезе геморрагической лихорадки с почечным синдромом // Тер.архив. – 1998. – Т.70. – N 11. – С.39-42.
2. Ананьева Л.П. Иксоводные клещевые боррелиозы (Лаймская болезнь). Экология, клиническая картина, этиология // Тер.архив. – 2000.-Т.72. - № 5. – С. 72-78.
3. Беклемишев Н.Д. Т-хелпер 2 – ключевая клетка противометазоитного иммунитета и реакции аллергии немедленного типа // Иммунология. – 1995. - №5. – С. 4-8.
4. Железникова Г.Ф., Васякина Л.И., Монахова Н.Е., Павленко М.А., Новожилова Е.В., Попова Н.А., Родионова О.В. Апоптоз и иммунный ответ у детей

с острым инфекционным мононуклеозом // Иммунопатология, аллергология, инфектология – 2000. - №4. – С. 87-94.

5. Железникова Г.Ф., Скрипченко Н.В., Васильева Ю.П., Монахова Н.Е., Карчевская Л.В., Иванова Г.П., Сергеев В.С. Ранний цитокиновый и иммунный ответ при иксоводном клещевом боррелиозе у детей // Медицинская Иммунология. – 2002. – Т. 4. - №3. – С. 459-466.

6. Железникова Г.Ф. Иммуноглобулин E: биологическая роль при инфекционных заболеваниях (обзор литературы) // Медицинская Иммунология. – 2002. – Т. 4. - №4-5. – С. 515-534.

7. Клиническая иммунология и аллергология / Под ред. Т. Лолора, Т. Фишера, Д Адельмана. – М: Практика, 2000. – 806 с.

8. Лобзин Ю.В., Усков А.Н., Козлов С.С. Лайм-боррелиоз (иксоводные клещевые боррелиозы). – СПб: «Издательство Фоллиант», 2000. – 160 с.

9. Медуницин Н.В. Цитокины и аллергия // Иммунология. – 1999. - №5. – С. 5-9.

10. Ройт А., Бростовф Дж., Мейл Д. Иммунология. Пер. с англ. – М.: Мир, 2000. – 592 с.

11. Хаитов Р.М., Игнатъева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология: Учебник. – М.: Медицина, 2000. – 432 с.

12. Шулуток Б.И. Внутренняя медицина. Руководство для врачей. – СПб: Издательство «Левша. Санкт-Петербург», 1999. – Т. 1. – 512 с.

13. Alexeev O., Linderholm M., Elgh F. Increased plasma levels of soluble CD23 in hemorrhagic fever with renal syndrome; relation to virus-specific IgE // Clin. Exp. Immunol. – 1997. – Vol. 109. – P. 351-355.

14. Atta A., D'Oliveira, Carrea J., Atta M., Almeida R., Chervalho B., Anti-leishmanial E antibodies: a marker of active disease in visceral leishmaniasis // Am. J. Trop. Med. Hyg. – 1998. – Vol. 59. – P. 426-430.

15. Bjorck P., Larsson S., Andang M., Ahriund-Richter L., Paulie S. IL-6 antisense oligonucleotides inhibit IgE production in IL-4 and anti-CD40- stimulated human B-lymphocytes // Immunol. Lett. – 1998. – Vol. 61. – P. 1-5.

16. Carvalho E., Bacellar O., Browhell C. Restoration of INF γ production and lymphocyte proliferation in visceral Leishmaniasis // J. Immunol. - 1994.- Vol. 152. - P. 5949-5956.

17. Defrance T., Carayon P., Billian G. IL-13 is a B-cell stimulating factor // J. Exp. Med. – 1994. – Vol. 179. – P. 135-143.

18. Delespresse G., Sarfati M., Wu C. The low-affinity receptor for IgE // Immunol. Rev. – 1992. – Vol. 125. – P. 77-83.

19. De Sanctis G., MacLean J., Qin S., Wolyniec W., Grasemann H., Yandava C., Jiao A., Noonan T., Stein-Streilein J., Green F., Drazen J. Interleukin-8 receptor modulates IgE production and B-cell expansion and traf-

ficking in allergen-induced pulmonary inflammation // J. Clin. Invest. – 1999. – Vol. 103. – P. 507-515.

20. Jung S., Siebenkotten G., Radbruch A. Frequency of IgE class switching is autonomously determined and independent of prior switching to other classes // J. Exp. Med. – 1994. – Vol. 179. – P. 2023-2026.

21. Kimata H., Yoshida A., Ishioka C. Interleukin 8 selectively inhibits IgE production induced by IL-4 in human B cells // J. Exp. Med. – 1992. – Vol. 176. – P. 1227-1233.

22. Oshiba A., Gelfand E. Engagement of the B-cell antigen negatively regulates IgE production by antigen-specific B cells // J. Allergy Clin. Immunol. – 1999. – Vol. 103. – P. 341-348.

23. Small C., McGowan J., Klein R., Schnipper S.,

Clang C., Rosenstreich D. Serum IgE levels in patients with human immunodeficiency virus infection // Ann. Allergy Asthma Immunol. – 1998. – Vol. 81. – P.75-80.

24. Spiegelber H., Falkoff R., O'Connor R., Beck L. Interleukin-2 inhibits the IL-4-induced human IgE and IgG4 secretion *in vitro* // Clin. Exp. Immunol. – 1991. – Vol. 84. – P. 400-405.

25. Tkaczyk C., Viguier M., Boutin Y., Frandij P., David B., Herbert J., Mecheri S. Specific antigen targeting to surface IgE and IgG on mouse bone marrow-derived mast cells enhances efficiency of antigen presentation // Immunology. – 1998. – Vol. 94. – P. 318-324.

26. Turner H., Kinet J. Signalling through the high-affinity IgE receptor FcεR1 // Nature. - 1999. - Vol. 402. (6760 Suppl.) – P. B24-30.

поступила в редакцию 20.10.2004

принята к печати 15.12.2004