

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ НАРУШЕНИЯ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЭФФЕКТОРНЫХ КЛЕТОК КРОВИ ПРИ ПАТОЛОГИИ ИНФЕКЦИОННОЙ И НЕИНФЕКЦИОННОЙ ПРИРОДЫ

Вячеслав Викторович НОВИЦКИЙ, Наталья Владимировна РЯЗАНЦЕВА, Лариса Сергеевна ЛИТВИНОВА

*ГОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет Росздрава»
634050, Томск, ул. Московский тракт, 2*

В статье анализируются данные современной литературы и результаты собственных исследований о клеточных и молекулярных механизмах нарушения кооперации эффекторных клеток крови при патологии инфекционного и неинфекционного генеза. Особое внимание уделено механизмам развития гиперэозинофильной реакции крови с позиции дизрегуляции кооперативных взаимодействий эозинофилов и лимфоцитов.

Ключевые слова: эозинофилы, межклеточная кооперация, цитокины, рецепторы, апоптоз.

Межклеточные взаимодействия играют ключевую роль в регуляции клеточного гомеостаза, определяя направление пролиферации и дифференцировки, а также осуществление многих эффекторных клеточных функций [1]. Регуляция этих процессов осуществляется в сети прямых и обратных связей посредством участия различных дистантных и локальных механизмов, результатом реализации которых является модификация функциональной активности различных типов клеток [2]. Существенная роль в становлении и стабилизации контактов между взаимодействующими клетками макроорганизма принадлежит биологической мультисистеме — цитокиновой сети [3]. В настоящее время четко сформированы и теоретически обоснованы принципы ее функционирования, согласно которым цитокины представляют собой универсальную полиморфную регуляторную сеть медиаторов, предназначенных для контроля процессов клеточного гомеостаза кроветворной, иммунной и других систем макроорганизма [1, 4].

Структурные единицы цитокиновой сети — цитокины (низкомолекулярные белковые молекулы) — различаются по строению, биологической активности, продолжительности жизни, происхождению и многим другим свойствам. Однако цитокиновые молекулы имеют ряд

сходных характеристик, среди которых важнейшими являются индуцибельность и локальность функционирования, плеiotропность и взаимозаменяемость биологического действия, отсутствие антигенной специфичности, эффективность в низких концентрациях (эффект их воздействия на клетки проявляется уже при пикограммовых количествах) и др. [3, 4]. Клетки воспринимают цитокиновые сигналы через соответствующие рецепторы на их плазматической мембране [5]. Так, каждый цитокин связывается со своим специфическим рецепторным комплексом, посредством которого и осуществляется его биологическая функция. Взаимодействие медиатора с соответствующим рецептором обеспечивает трансдукцию сигнала в клетку, что, в свою очередь, опосредует активацию цитоплазматических ферментов. Это приводит к фосфорилированию цитоплазматического фрагмента рецептора или связанных с рецептором киназ и, как следствие, к запуску каскада ферментативных процессов, в результате которых в клетках накапливаются фосфорилированные белки. Последние, поступая в ядро клетки, взаимодействуют с определенными генами, активируя процесс их транскрипции, синтез и накопление соответствующего набора белковых молекул, что проявляется в изменении фенотипических свойств и функ-

Новицкий В.В. — ректор, зав. кафедрой патофизиологии, академик РАМН, профессор, e-mail: office@ssmu.net.ru

Рязанцева Н.В. — проректор по стратегическому развитию и инновационной политике, зав. кафедрой фундаментальных основ клинической медицины, д.м.н., профессор, e-mail: ryazan@mail.tomsknet.ru

Литвинова Л.С. — зав. лаборатории молекулярной медицины, д.м.н., e-mail: larisalitinova@yandex.ru

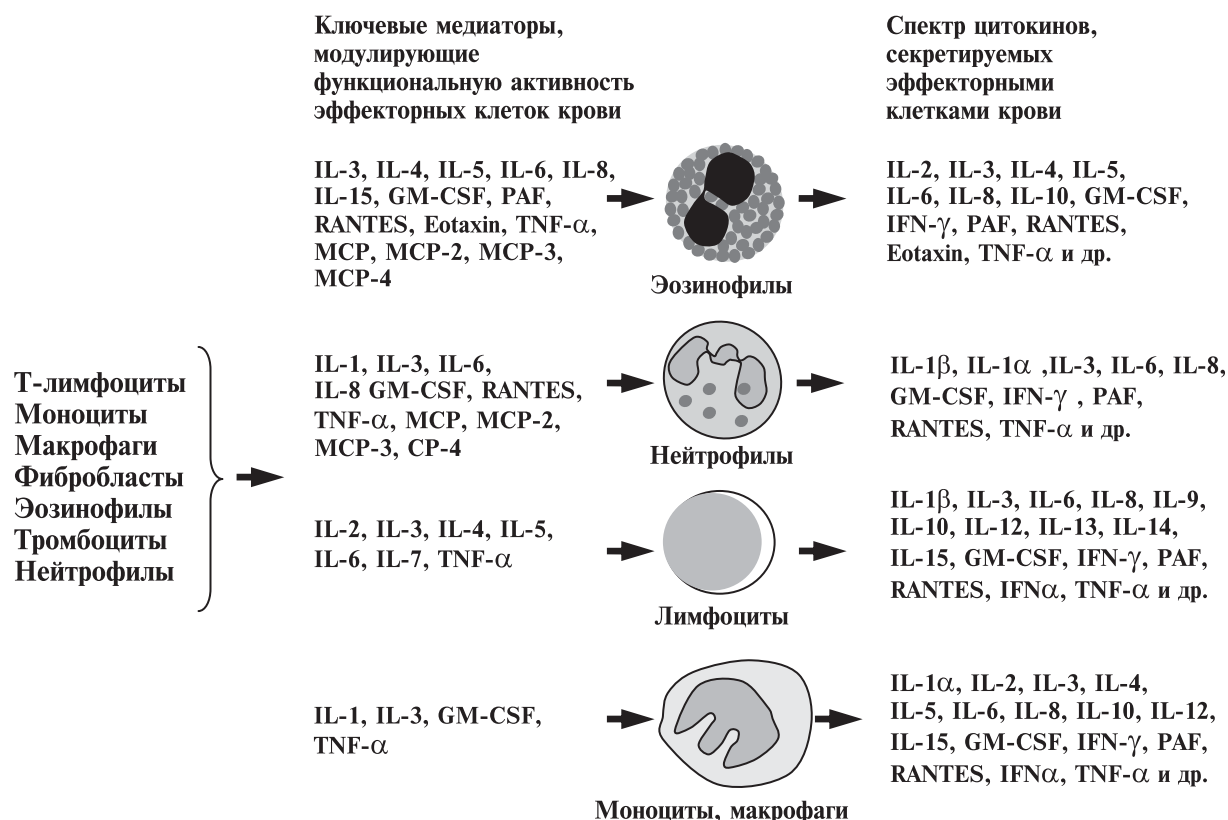


Рис. 1. Роль межклеточных взаимодействий: взаимная регуляция метаболизма, дифференцировки, пролиферации и функции эффекторных клеток крови цитокиновыми молекулами [по данным 1, 3, 5-13, 15, 17, 31]

циональной активности клеток [3, 5, 6].

Принципиальным на сегодняшний день является положение, что способность продуцировать и секретировать цитокины присуща практически всем ядросодержащим клеткам макроорганизма [3, 6]. Однако особый интерес с позиции продуцентов и потребителей цитокинов представляют собой эффекторные клетки системы крови (лимфоциты, моноциты, макрофаги, нейтрофилы, эозинофилы и др.). Следует отметить, что последняя является одной из наиболее чувствительных и быстро реагирующих систем организма (система первого уровня реагирования) на действие различных агентов инфекционной и неинфекционной природы, клеточным элементам которой принадлежит ключевая роль в обеспечении естественной резистентности и реализации специфического иммунитета. Эффективное функционирование этой сложно организованной иерархической системы определяется четко координированной коммуникацией ее отдельных клеточных элементов. При этом очевиден факт, что кооперация клеток крови невозможна без сложных регуляторных взаимодействий между ними, ко-

торые осуществляются, главным образом, посредством молекул клеточной адгезии и медиаторов (цитокинов, ростовых факторов, простагландинов, лейкотриенов и т.д.) (рис.1). Дисрегуляция межклеточной кооперации может обуславливать нарушение процессов клеточного гомеостаза эффекторных клеток крови, определяя их чрезмерную активацию, или, напротив - угнетение.

Несмотря на то, что в настоящее время сложились четкие представления о последовательности процессов коммуникации клеток крови, механизмы ее нарушения при патологических процессах разного генеза остаются малоизученными. В этой связи особый интерес представляют приоритетные знания о фундаментальных механизмах кооперативных взаимодействий клеток крови (лимфоциты, эозинофилы, нейтрофилы, моноциты и др.) как в норме, так и при реализации патологического процесса. Необходимо подчеркнуть, что движущей силой исследования молекулярных механизмов, составляющих основу клеточных коммуникаций, является перспектива разработки технологии для коррекции патологических

состояний, характеризующихся выраженным нарушением баланса кооперативного взаимодействия клеток. В этой связи в центре внимания авторов настоящей статьи оказались молекулярные механизмы взаимодействия лимфоцитов и эозинофилов и их нарушения при патологии инфекционного и неинфекционного генеза.

Роль цитокиновой сети в регуляции гомеостаза эозинофильных лейкоцитов

Как упоминалось ранее, способность продуцировать и секретировать цитокины присуща всем клеткам макроорганизма. Однако основными источниками этих медиаторов являются клетки иммунной системы – лимфоциты [2, 3, 5]. Последние, продуцируя разнообразный спектр цитокинов, регулируют процессы пролиферации, дифференцировки, активации и программированной гибели практически всех клеток макроорганизма, и, в частности, лейкоцитов эозинофильного ряда. При этом особое влияние на процессы пролиферации, дифференцировки и активации эозинофильных лейкоцитов оказывают цитокины, вырабатываемые преимущественно клонами Th-2 лимфоцитов (IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10 и др.) (табл.) [7, 8, 9].

Ключевым медиатором, модулирующим функциональную активность эозинофилов, является IL-5 (эозинофилопоэтин), который относится к группе провоспалительных Th-2-цитокинов. IL-5 избирательно стимулирует образование эозинофилов из их коммитированного предшественника КОЕ-Эо. IL-5, наряду с IL-3 и гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором (GM-CSF), активирует их дегрануляцию и высвобождение цитотоксичных протеинов, регулирует экспрессию интегриновых молекул (CD11b, CD18), приводящих к увеличению циркулирующих эозинофилов, и, посредством ингибирования апоптотической гибели лейкоцитов эозинофильного ряда, пролонгирует время их пребывания в кровотоке. Антагонистом IL-5 в регуляции процессов программированной гибели эозинофилов является IL-12 [7, 9].

Другим представителем цитокинов, продуцируемых Th-2-лимфоцитами, является IL-4 – мощный индуктор накопления эозинофилов *in vivo* [7, 8]. Ответ на IL-4 осуществляется при взаимодействии с TNF- α , β_2 -интегринами и молекулами адгезии сосудов. IL-4 в дозозависимости стимулирует mRNA эотаксина в фибробластах кожи. При этом комплексное

воздействие IL-4 и TNF- α приводит к 10-кратному увеличению трех различных биохимических форм эотаксина. Следует отметить, что эозинофильные гранулоциты способны самостоятельно секретировать IL-4, избыточные концентрации которого вызывают усиление адгезии эозинофилов и базофилов к эндотелию сосудов, привлекая в очаг воспаления дополнительные порции лейкоцитов эозинофильного ряда [10, 11].

Одними из основных регуляторов пролиферации и дифференцировки эозинофилов на ранних стадиях развития клеток являются IL-3 и GM-CSF. Кроме того, эти медиаторы играют важную роль в регуляции антителозависимой цитотоксичности эозинофилов, выделении LTC₄, обеспечивают накопление низкоплотной субпопуляции эозинофилов [9, 10] (табл.).

Мощным медиатором хемотаксиса гранулоцитов, в частности эозинофилов, является IL-8, секретлируемый моноцитами, макрофагами, эндотелиальными и некоторыми другими клетками. Действие IL-8 на клетки гранулоцитарного ряда включает активацию хемотаксиса в сочетании с повышением экспрессии молекул адгезии на поверхности этих клеток (CD11b/CD18) и увеличение выброса перекисных соединений [9].

Немаловажную роль в регуляции эозинофилов играет медиатор Th-1-пути – TNF- α , механизм действия которого связан со способностью усиливать продукцию GM-CSF. В основе этого эффекта лежит транслокация ядерного фактора NF- κ B, что является обязательным компонентом для всех этапов продукции GM-CSF [7, 8, 9].

Процесс рекрутирования эозинофилов, наряду с IL-5, регулируется эотаксином – хемокином, специфично действующим в отношении эозинофилов. Эозинофилы человека экспрессируют большое число рецепторов CCR3 для эотаксина [12, 13, 14].

Вместе с тем эозинофильные гранулоциты сами способны секретировать широкий спектр цитокинов и факторов роста, включая IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, GM-CSF, TNF- α , TGF- β ?, PAF, RANTES и др. [7, 8, 10, 11].

Таким образом, между лимфоцитами и эозинофилами имеет место взаимонаправленность эффектов, опосредованная сложными коммуникативными взаимодействиями этих клеток и осуществляемая за счет широкого спектра цитокиновых молекул. Данное обстоя-

Таблица

Медиаторы, модулирующие функциональную активность эозинофильных гранулоцитов (по данным [7-13, 16, 20])

| Цитокин | Источник | Биологическое значение |
|--|--|--|
| IL-3 | Активированные Т-лимфоциты, тучные клетки | «Панспецифический гемопоэтин», усиливает пролиферацию костномозговых предшественников эозинофилов, нейтрофилов, базофилов, тучных клеток; активирует механизмы антителозависимой цитотоксичности эозинофилов и выделение ими лейкотриена C ₄ ; усиливает накопление низкочлотностной субпопуляции эозинофилов; участвует в ингибировании апоптоза эозинофилов |
| IL-4 | Т- и В-лимфоциты, макрофаги, базофилы, эозинофилы, тучные и стромальные клетки | Главный индуктор накопления эозинофилов <i>in vivo</i> ; усиливает накопление тучных клеток, секрецию IgG ₄ , дифференцировку цитотоксических Т-лимфоцитов; подавляет освобождение цитокинов воспаления |
| IL-5 | Т-лимфоциты, тучные клетки, эозинофилы | Стимулирует рост, дифференцировку и хемотаксис эозинофилов (эозинофилопоэтин); активирует функции эозинофилов; потенцирует приобретение эозинофилами гиподенсного фенотипа; блокирует реализацию апоптоза эозинофилов; стимулирует дифференцировку В-клеток |
| IL-8 | Моноциты, макрофаги, Т-лимфоциты, нейтрофилы, фибробласты, клетки эпителия, эозинофилы | Стимулирует хемотаксис эозинофилов, субпопуляций Т-лимфоцитов; способствует «респираторному взрыву» эозинофилов и нейтрофилов, повышает экспрессию молекул адгезии на поверхности эозинофилов (CD11b/CD18) и увеличивает выброс перекисных соединений |
| GM-CSF | Т-лимфоциты, макрофаги, моноциты | Регулятор пролиферации и дифференцировки клеток-предшественниц моно- и полинуклеарных фагоцитов, в частности эозинофилов; повышает цитолитическую активность и антителозависимую цитотоксичность зрелых лейкоцитов эозинофильного ряда; ингибирует апоптоз эозинофилов |
| IL-15 | Моноциты, Т-лимфоциты, стромальные клетки костного мозга | Ингибирует апоптотическую гибель эозинофилов |
| Эотаксин | Эпителиальные клетки, эозинофилы | Стимулирует хемотаксис эозинофилов; обеспечивает финальные стадии созревания эозинофильных лейкоцитов и поступление последних в периферическую кровь |
| Другие хемокины (MCP, MCP-2, MCP-3, MCP-4 и RANTES) | Эозинофилы, Т-лимфоциты, моноциты, тромбоциты | Стимулируют хемотаксис эозинофилов |
| PAF | Тромбоциты, эозинофилы | Стимулирует хемотаксис эозинофилов; повышает экспрессию эозинофилами молекул адгезии и активации – CD69; увеличивает продукцию RANTES тромбоцитами |
| TNF-α | Макрофаги, моноциты, Т- и В-лимфоциты, NK-клетки, нейтрофилы, эозинофилы | Стимулирует TNF-α-зависимую цитотоксичность в эозинофилах, связанную с активацией пероксидазы |

тельство обусловлено как иммуномодулирующим действием иммунокомпетентных клеток, так и способностью лейкоцитов эозинофиль-

ного ряда активировать клетки иммунной системы и вызывать поляризацию иммунного ответа в ту или иную сторону за счет секреции

иммунорегуляторных молекул (IL-2, IL-4, IFN- γ) [7, 9, 10]. Дискоординированное функционирование клеток, входящих в состав кооперации, в частности — лимфоцитов и эозинофилов, опосредованное нарушением регуляции цитокинрецепторного компартмента, может лежать в основе формирования синдрома гиперэозинофилии.

В клинической практике врачей различных специальностей весьма часто встречаются заболевания и синдромы, сопровождающиеся выраженной эозинофилией крови. Особое внимание привлекают так называемые большие эозинофилии крови, при которых количество эозинофилов превышает 1500 в 1 мм³ [10-12, 14-17].

Явление пролонгированного пребывания эозинофильных клеток в периферической крови привлекает интерес многих исследователей в связи с ключевой ролью этих клеток в реализации патогенеза аллергических заболеваний и паразитарных инвазий, где они выступают в роли эффекторных клеток и факторов защиты, предотвращая генерализацию иммунного ответа и обеспечивая эффективную элиминацию инфектов паразитарной природы. В современной литературе появляется множество работ, свидетельствующих об участии эозинофильных гранулоцитов в реализации противоопухолевого иммунитета как звена неспецифической резистентности врожденного иммунитета [10, 18].

Механизмы развития эозинофилий при патологических процессах разного генеза весьма сложны и опосредованы, прежде всего, функциональными особенностями лейкоцитов эозинофильного ряда [10, 11]. Одним из наиболее известных механизмов формирования феномена эозинофилии является антителозависимый хемотаксис эозинофилов (опосредованный IgE- или IgG-антителами), развивающийся при гельминтозах. Иммунный ответ на гельминтную инвазию формируется по типу гиперчувствительности немедленного типа и сопровождается интенсивной наработкой В-клетками IgE- или IgG-антител, тканевой и гемической эозинофилией, фиброзированием на конечных стадиях инвазии [10, 16].

Эозинофилиям, ассоциированным с течением аллергических заболеваний, свойственен иммунологический механизм развития, опосредованный участием IgE. При аллергопатологии основным патогенетическим звеном является формирование реакции гиперчувствительности немедленного типа, реализация которой заключается в кооперации IgE-антител с аллергеном

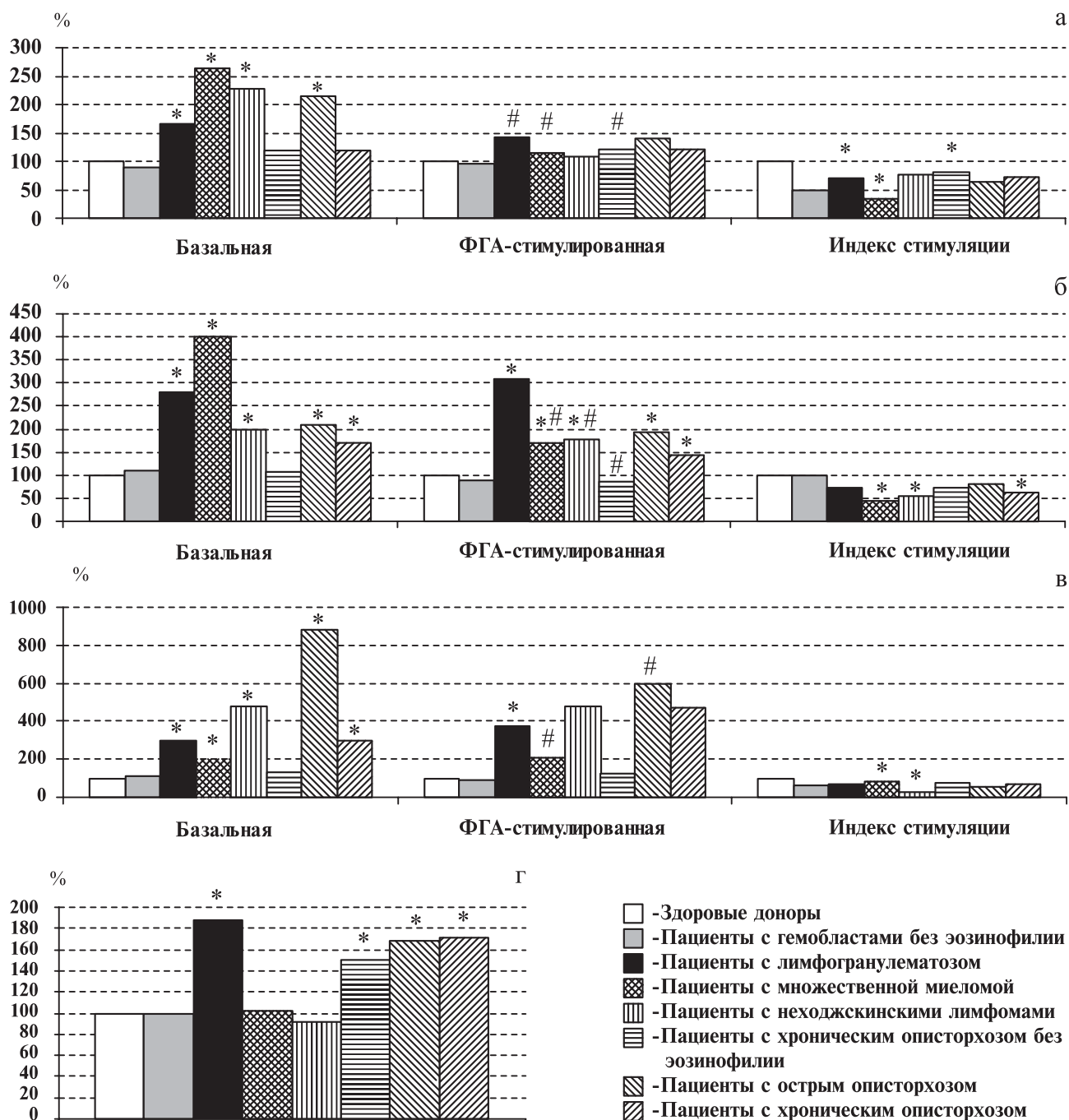
на поверхности тучных клеток, что сопровождается в конечном итоге освобождением субстанций анафилаксии и гистамина [7].

Весьма неоднозначны механизмы развития эозинофилии при злокачественных новообразованиях. Так, увеличение числа эозинофильных гранулоцитов при опухолевых заболеваниях как в крови, так и инфильтрация ими опухолевых тканей могут быть ассоциированы со способностью трансформированных неопластических клеток экспрессировать цитокины, индуцирующие хемотаксис эозинофилов (IL-3, IL-4, IL-5, GM-CSF и др.). Эозинофильная реакция при опухолевом процессе может представлять собой своеобразный иммунный ответ на антигенную стимуляцию опухолевой тканью. Кроме того, механизмы формирования эозинофилии при злокачественных заболеваниях системы крови связаны с неопластической трансформацией клеток миелоидного ряда — собственно эозинофильный лейкоз [7, 10, 12, 13, 19].

Дизрегуляция цитокиноопосредованных механизмов кооперации иммунокомпетентных клеток и эозинофилов в реализации феномена эозинофилии

Как упоминалось ранее, механизмом дисбаланса иммунных реакций при патологических процессах разного генеза является нарушение межклеточной кооперации, опосредованное дизрегуляцией цитокинрецепторного взаимодействия. Данный тезис явился для нас значимым основанием для изучения ключевых аспектов формирования эозинофилии при патологии инфекционного и неинфекционного генеза с точки зрения дизрегуляции механизмов цитокиноопосредованной кооперации эозинофилов и лимфоцитов, что, на наш взгляд, позволяет качественно по-новому взглянуть на патогенез данного явления.

Представленные в настоящей статье фактические данные являются результатом комплексного клинко-лабораторного обследования 285 человек (135 мужчин и 150 женщин в возрасте от 18 до 60 лет), из них 130 пациентов со злокачественной патологией системы крови (лимфогранулематоз, множественная миелома и неходжкинская лимфома), 115 лиц, страдающих описторхозом (острая и хроническая (суперинвазия, реинвазия) формы), ассоциированных с синдромом гиперэозинофилии, 40 здоровых доноров, реализованного на базе лаборатории молекулярной медицины Сибирского государственного медицинского университета (г. Томск).



* - достоверность различий по сравнению с показателями здоровых доноров,
- по сравнению со значениями базального уровня.

Рис. 2. Продукция IL-3 (а), IL-5 (б), GM-CSF (в) мононуклеарами периферической крови и концентрация зотаксина (г) в сыворотке крови у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями системы крови и описторхозом, сопровождающимися гиперэозинофилией

Общеизвестно, что существующий в организме баланс показателей клеточного звена иммунитета является одним из важнейших условий поддержания эффективного иммунного ответа на внедрение многообразных патогенов

инфекционной и неинфекционной природы [3, 6, 10]. Проведенный нами анализ субпопуляционного состава циркулирующих Т-лимфоцитов у больных лимфопролиферативными гематологическими заболеваниями и у пациентов с

описторхозом, сопровождающимся развитием гиперэозинофильного синдрома, позволил констатировать факт нарушения количественных характеристик клеточного и гуморального звеньев иммунной системы (значительное уменьшение содержания $CD3^{+}$, $CD4^{+}$ и $CD8^{+}$ -клеток; снижение индекса значений иммунореактивности ($CD4^{+}/CD8^{+}$)) [17, 19, 20-24].

Как было показано ранее, важной особенностью цитокинов является регуляция ими процессов клеточного гомеостаза (пролиферации, дифференцировки и функциональной активности) иммунокомпетентных клеток макроорганизма. Так, тип иммунного ответа ассоциирован с одним из вариантов активации лимфоцитов с преимущественным участием клонов Th-1- или Th-2-го типа, которые различаются по спектру продуцируемых цитокинов и участию в развитии клеточного или гуморального иммунного ответа. Согласно современным представлениям, дисбаланс системы цитокинов, регулирующих клеточные и гуморальные реакции иммунитета, определяет развитие многих заболеваний. По данным ряда авторов, формирование эозинофилии при патологических процессах разного генеза может обуславливать поляризация иммунного ответа преимущественно в сторону Th-2-го пути [7, 9, 10, 12, 13].

Проведенное нами исследование (с использованием иммуноферментного анализа) способности мононуклеарных лейкоцитов крови продуцировать эозинофилтропные медиаторы (IL-3, IL-5, GM-CSF и эотаксин), регулирующие процессы пролиферации, дифференцировки и активации эозинофильных клеток, у лиц с лимфопролиферативными гематологическими заболеваниями и у больных описторхозом, ассоциированными с явлением эозинофилии, отмечалось значимое увеличение уровней их базальной секреции. В то же время снижение ФГА-индуцибельной продукции данных медиаторов (IL-3, IL-5, GM-CSF) у всех категорий обследованных пациентов свидетельствовало об угнетении способности Th-2-лимфоцитов продуцировать эозинофилспецифичные цитокины при рассматриваемых заболеваниях в условиях пролонгированной стимуляции их внутриклеточного метаболизма (рис. 2) [15, 19, 20, 25].

Анализируя возможные причины повышенной секреции цитокинов лимфоцитарными клетками крови на фоне выявленного количественного дефекта Т-звена иммунитета при злокачественных заболеваниях системы крови, следует отметить, что данное обстоятельство

может быть обусловлено как прямым, так и опосредованным стимулирующим влиянием опухолевых клеток на субпопуляции $CD4^{+}$ -клеток. Последние, секретируя медиаторы (IL-4, IL-3, IL-5 и др.), модулирующие процессы клеточного гомеостаза эозинофилов, опосредуют тем самым развитие эозинофильной реакции в крови и в большинстве случаев инфильтрацию эозинофилами опухолевой ткани [23, 26]. В свою очередь, в литературе имеются сведения, согласно которым при тканевых паразитозах, ассоциированных с высокой эозинофилией крови, пусковыми механизмами стимуляции активности Th-2-лимфоцитов являются растворимые метаболиты и компоненты кутикулы/тегумента инвазионных личинок паразитов - инициаторов иммунного ответа хозяина [16, 24]. Обнаруженное нами увеличение секреции IL-3, IL-4 и IL-5 мононуклеарными лейкоцитами крови при описторхозе, возможно, обусловлено способностью попадающих в кровоток эпитопов антигенов гельминтов (*O. felineus*) определенным образом индуцировать продукцию данных медиаторов активированными $CD4^{+}$ -лимфоцитами [24, 27].

Следует особо подчеркнуть, что выявленный нами дисбаланс секреции медиаторов, принимающих участие в регуляции механизмов клеточного гомеостаза эозинофильных гранулоцитов, у пациентов со злокачественными заболеваниями системы крови и у больных описторхозом, сопровождавшимися формированием эозинофильной реакции крови, создает условия для усиления напряженности как процессов дифференцировки гемических эозинофилов в тканевые элементы, обеспечивая их повышенную миграцию в очаг воспаления, так и обратной рециркуляции эозинофильных клеток в кровяное русло [20].

Ключевую роль в реализации механизмов межклеточной кооперации эозинофильных гранулоцитов и лимфоцитов играют рецепторы к цитокинам. Показано, что эозинофилы презентруют рецепторы (R) к IL-3, IL-4, IL-5, IL-10, эотаксину (CCR3), GM-CSF и др. Стимуляция эозинофильных лейкоцитов антигенными детерминантами приводит к синтезу определенного набора медиаторных молекул, экспрессии соответствующих цитокиновых рецепторов и активации опосредуемых ими функций [7, 10, 28].

Исследованиями *in vitro* (с применением метода лазерной проточной цитофлуориметрии), выполненными в нашей лаборатории, было

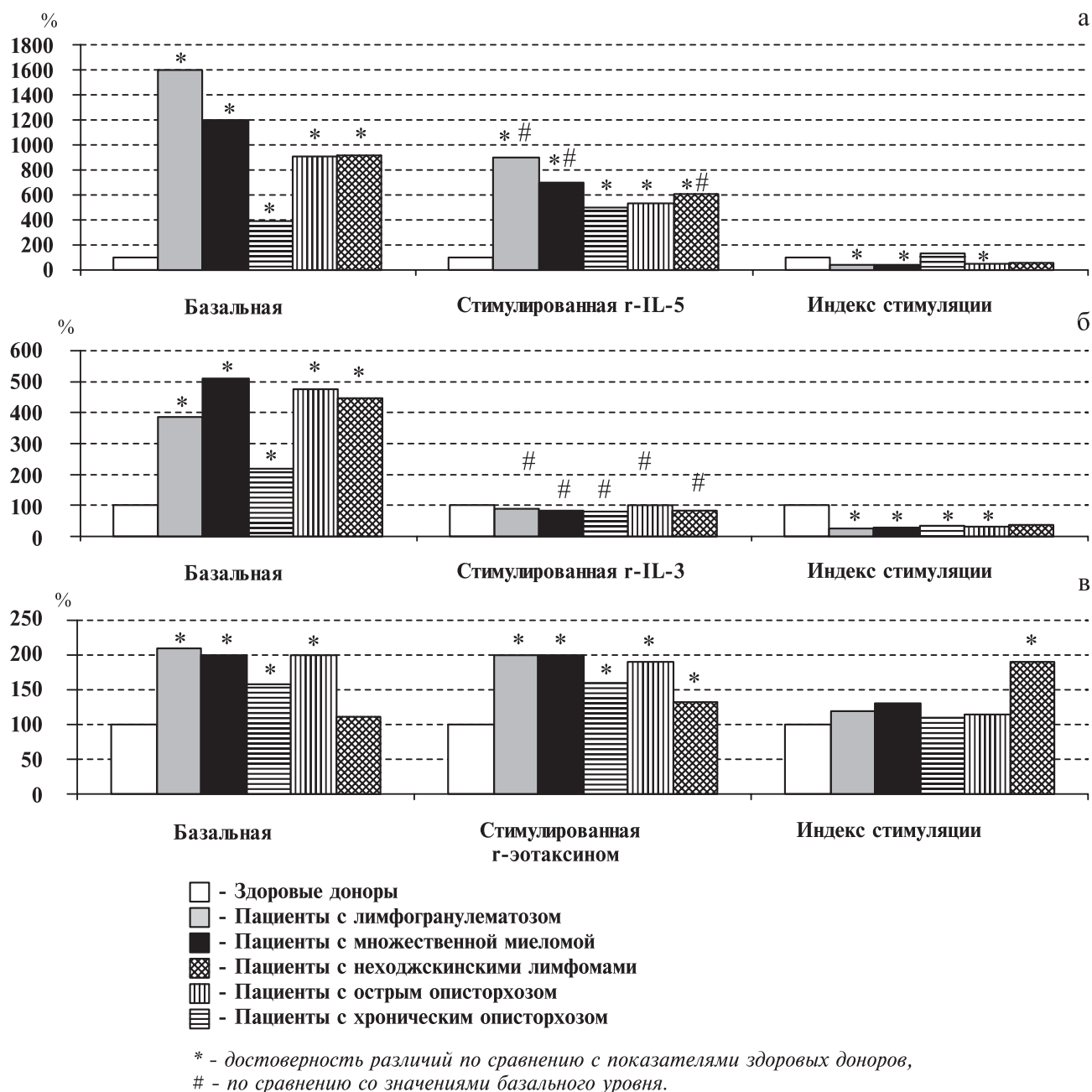


Рис. 3. Содержание IL-5R- (а), IL-3R- (б) и CCR3-позитивных клеток (в) в культуре эозинофилов, полученных у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями системы крови и больных описторхозом, сопровождающихся гиперэозинофилией

выявлено повышение числа IL-5R-, IL-3R- и CCR3-позитивных клеток в интактной и стимулированной рекомбинантными формами эозинофилотропных цитокинов (г-IL-3, г-IL-5, г-еотаксин) культурах эозинофилов, полученных у больных с гематологическими лимфопролиферативными заболеваниями (лимфогранулематоз, множественная миелома и неходжкинские лимфомы) и описторхозом (острый и хронический), ассоциированными с гиперэозинофилией

[15, 19, 20, 25]. Данное обстоятельство может быть опосредовано влиянием одноименных медиаторов, секретируемых в избыточных концентрациях мононуклеарными лейкоцитами крови при вышеуказанных патологиях, сопровождающихся эозинофилией. Однако рассчитанные нами индексы стимуляции презентации IL-5R и IL-3R эозинофилами у больных лимфопролиферативными заболеваниями системы крови и описторхозом, ассоциированными с

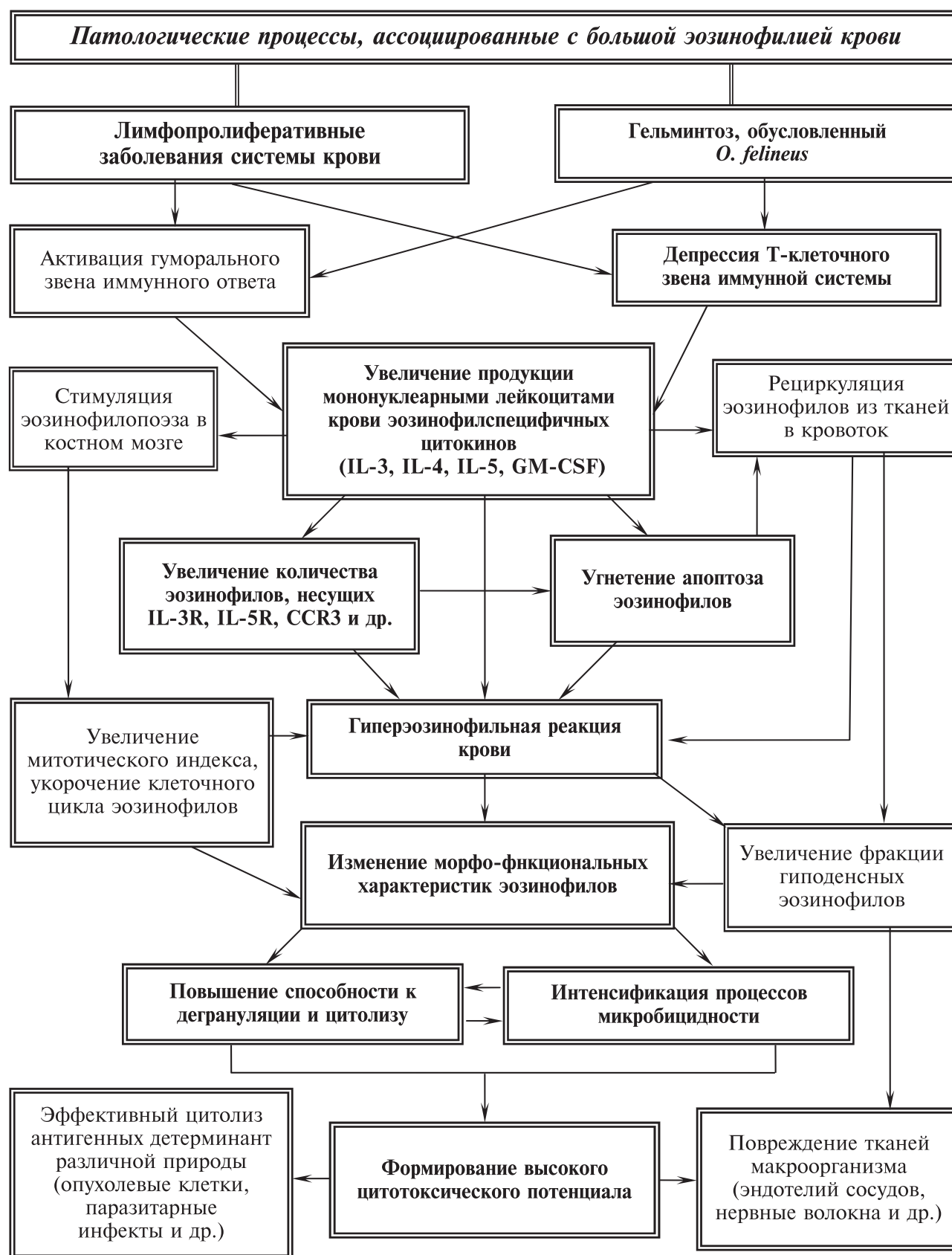


Рис. 4. Роль нарушений кооперации эозинофилов и лимфоцитов в патогенезе больших эозинофилий крови (по данным [7, 9, 10, 24] и результатам собственных исследований (выделено жирным шрифтом))

эозинофилией, оказались достоверно ниже аналогичных показателей в норме, что может свидетельствовать о снижении резервной способности эозинофильных гранулоцитов в отношении способности экспрессировать рецепторы к IL-5, IL-3 и эотаксину. При изученных нами нозологиях, осложненных развитием эозинофилии крови, клетки эозинофильного ряда с изначально высокой способностью презентировать рецепторы к эозинофилспецифичным цитокинам в условиях дополнительной стимуляции не способны адекватно воспринимать активационные цитокиновые сигналы, что может быть также обусловлено функциональной резистентностью к действию вышеуказанных цитокинов [15, 19, 20, 25] (рис. 3).

На сегодняшний день проблема формирования гемической и тканевой эозинофилии при патологических процессах разного генеза позиционируется сквозь призму особенностей программированной клеточной гибели [10, 20, 29]. Так, при изучении показателей, характеризующих степень выраженности апоптоза эозинофилов, полученных у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями системы крови и больных с острым гельминтозом, вызванном *O. felineus* (с помощью метода проточной лазерной цитометрии с использованием FITC-меченного аннексина V), было зарегистрировано значительное обеднение фракции эозинофильных гранулоцитов, подвергшихся спонтанному апоптозу, по сравнению с аналогичными показателями у здоровых лиц [25, 30, 31, 32].

Следует отметить, что в современной литературе ингибирование апоптоза эозинофилов цитокиновыми молекулами занимает одно из центральных мест, опосредующих развитие эозинофилии крови при различных заболеваниях [7, 28, 29, 33].

Результатами проведенного исследования *in vitro* была продемонстрирована повышенная чувствительность эозинофильных клеток, полученных у пациентов с описторхозом, к антиапоптозному действию IL-3, IL-5 и эотаксина. На основании этого можно сделать вывод о том, что усиление секреции этих цитокинов (IL-3, IL-5, эотаксин) мононуклеарными клетками крови у лиц с описторхозом также вносит вклад в развитие эозинофильной реакции за счет подавления реализации танатогенной программы эозинофилов. При лимфопролиферативных заболеваниях системы крови, несмотря на наличие функциональных отрицательных связей

между уровнем секреции указанных медиаторов мононуклеарными клетками и количеством клеток в апоптозе, данные экспериментального блока исследования *in vitro* доказывают, что на фоне низких значений базального апоптоза эозинофильных клеток дополнительное воздействие на них рекомбинантных форм цитокинов не оказывает влияния на их апоптотическую реакцию, что может свидетельствовать о неадекватности восприятия изучаемыми клетками про- и антиапоптогенных сигналов при злокачественной патологии системы крови [20, 30, 31, 32].

Таким образом, избыточная продукция цитокинов, являющихся ключевыми в регуляции процессов клеточного гомеостаза эозинофилов, мононуклеарными лейкоцитами, с одной стороны, и дисбаланс экспрессии рецепторного аппарата эозинофильных гранулоцитов и угнетение их апоптотической гибели, - с другой, на наш взгляд, могут обуславливать нарушение кооперации изученных клеток и являться одними из механизмов, лежащих в основе формирования больших эозинофилий крови различных заболеваний (рис. 4).

В заключение следует подчеркнуть, что изучение аспектов дисрегуляции межклеточных взаимодействий эффекторных клеток, к которым с полным основанием можно отнести клетки крови, является превалирующим в установлении пусковых механизмов развития патологических процессов инфекционного и неинфекционного генеза. Безусловно, в этом исследовании мы смогли осветить лишь некоторые вопросы, касающиеся механизмов развития гиперэозинофильной реакции крови. Оценка молекулярных и клеточных механизмов нарушения межклеточной кооперации эозинофилов и лимфоцитов при формировании больших эозинофилий крови требует более углубленного и всестороннего изучения.

Исследование выполнено в рамках Федеральной целевой научно-технической программы «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития науки и техники на 2002-2006 годы» (Государственные контракты №02.442.11.7056, №02.445.11.7110 и №02.445.11.7419), при финансовой поддержке Совета по грантам Президента Российской Федерации для поддержки ведущих научных школ Российской Федерации №НШ- 1051.2003.4, №НШ-4153.2006.7 и №НШ-2334.2008.7 и молодых кандидатов наук МК-2639.2008.7, а также РФФИ № 07-04-12150_офи (2007-2008).

Литература

1. Иванов А.А., Гладких О.П., Кузнецова А.В., Данилова Т.И. Межклеточные и клеточно-матриксные взаимодействия в патологии // Молекулярная медицина. 2005. 2: 16-21.
Ivanov A.A., Gladkikh O.P., Kuznetsova A.V., Danilova T.I. Intercellular and cellular-matrix interaction in pathology // *Molekulyarnaya meditsyna*. 2005. 2: 16-21.
2. Ярилин А.А. Межклеточная кооперация при иммунном ответе // Вестник РАМН. 1999. 4: 25-29.
Yarilin A.A. Intercellular cooperation under immune response // *Vestnik RAMN*. 1999. 4: 25-29.
3. Симбирцев А.С. Цитокины — новая система регуляции защитных реакций организма. // Цитокины и воспаление. 2002. 1: 9—17.
Simbircev A.S. Cytokines — new regulation system of organism defense reaction. // *Tsytokiny i. vospalenie*. 2002. 1: 9—17.
4. Сенников С.В., Силков А.Н., Козлов В.А. Альтернативный сплайсинг в формировании полиморфной структуры системы цитокинов. Новосибирск: Наука, 2004. 324 с.
Sennikov S.V., Silkov A.N., Kozlov V.A. Alternative splicing in forming of polymorphous structure of cytokines system. Novosibirsk. Nauka. 2004. 324 p.
5. Фрейдлин И.С. Паракринные и аутокринные механизмы цитокиновой иммунорегуляции // Иммунология. 2001. 5: 4 - 7.
Freidlin I.S. Paracrine and autocrine mechanism of cytokine immune regulation // *Immunologiya*. 2001. 5: 4 - 7.
6. Кадагидзе З.Г. Цитокины // Практическая онкология. 2003. 3: 131—139.
Kaganidze Z.G. Cytokines // *Prakticheskaya onkologiya*. 2003. 3: 131—139.
7. Бережная Н.М., Чехун В.Ф., Сепиашвили Р.И. Эозинофилы, базофилы и иммуноглобулин Е в противоопухолевой защите // Аллергология и иммунология. 2005. 1: 38 - 49.
Berezhnaya N.M., Chekhun V.F., Sepiashvili R.I. Eosinophiles, basophiles and immune globulin E in anticancer defense // *Allergologiya i immunologiya*. 2005. 1: 38 - 49.
8. Бережная Н.М. Интерлейкины и формирование иммунологического ответа при злокачественном росте // Аллергология и иммунология. 2000. 1: 45 - 61.
Berezhnaya N.M. Interleukins and forming of immune response under malignant growth // *Allergologiya i immunologiya*. 2000. 1: 45 - 61.
9. Lampinen M., Carlson M., Hakansson L.D. Cytokine-regulated accumulation of eosinophils in inflammatory disease // *Allergy*. 2004. 59 (8): 425 - 430.
10. Воробьев А.И. Руководство по гематологии: В 3т. / Под ред. А.И. Воробьева, 3-е издание переработанное и дополненное. М.: Ньюдиализ, 2003. 280 с.
Vorob'ev A.I. Handbook on hematology: 3 volumes / Edited by A.I. Vorob'ev 3-th edition revised and supplemented. M. N'yudialis, 2003. 280 c.
11. Джальчинова В.Б., Чистяков Г.М. Эозинофилы и их роль в патогенезе аллергических заболеваний // Российский вестник пренатологии и педиатрии. 1999. 5: 42 - 45.
Dzhal'chinova V.B., Chistyakov G.M. Eosinophiles and their role in pathogenesis of allergic diseases // *Rossiiski vestnik prenatologii i pediatrii*. 1999. 5: 42 - 45.
12. Rothenberg M.D. Eosinophilia // *J. Allergy Clin. Immunol.* 1998. 338 (22):1592- 1600.
13. Rothenberg M.D. Eotaxin. An essential mediator of eosinophil trafficking into mucosal tissues // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 1999. 21 (3): 291-295.
14. Tachimoto H., Bochner B.S. The surface phenotype of human eosinophiles // *Chem Immunol.* 2000. 76 (3): 45 - 62.
15. Новицкий В.В., Рязанцева Н.В., Литвинова Л.С. и др. Механизмы нарушения кооперации эозинофилов и иммунцитов при формировании больших эозинофилий крови // Бюллетень сибирской медицины. 2006. 2: 52-61.
Novitski V.V., Ryzantseva N.V., Litvinova L.S. etc. Mechanisms of disorder of eosinophiles and immunocytes cooperation under forming of big blood eosinophilias // *Byulleten' sibirskoi meditsyny*. 2006. 2: 52-61.
16. Озеретковская Н.Н. Эозинофилия крови и иммуноглобулинемия Е: особенности регуляции при гельминтозах и аллергических болезнях // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. 1997. 2: 3 - 7.
Ozeretskorskaya N.N. Blood eosinophilia and immunoglobulinemia E : regulation peculiarities under helminthiasis and allergic diseases // *Meditsinskaya parazitologiya i parazitarnye bolezni*. 1997. 2: 3 - 7.
17. Литвинова Л.С., Колобовникова Ю.В., Рязанцева Н.В. и др. Изменение продукции эозинофилстимулирующих цитокинов иммунокомпетентными клетками при описторхозе // Вестник Уральской медицинской академической науки. 2006. 3 (1): 139-141.
Litvinova L.S., Kolobovnikova Yu.V., Ryzantseva N.V. etc. Change of production of eosinophile stimulating cytokines by immune competent cells under opisthorchosis // *Vestnik Ural'skoi meditsinskoi akademicheskoi nauki*. 2006. 3 (1): 139-141.
18. Ольшанская Ю.В., Захарова А.В., Домрачева Е.В. Хромосомные перестройки при гемобластозах, сопровождающихся гиперэозинофилией. // Гематология и трансфузиология. 2005. 50 (4): 42-47.
Ol'shanskaya Yu.V., Zakharova A.V., Domracheva E.V. Chromosome rearrangements under hemoblastosis following with hypereosinophilia // *Gematologiya i transfuziologiya*. 2005. 50 (4): 42-47.
19. Новицкий В.В., Рязанцева Н.В., Литвинова Л.С. и др. Цитокинопосредованные механизмы формирования синдрома эозинофилии при гемобластозах // Бюллетень СО РАМН. 2007. 2 (124): 139-144.
Novitski V.V., Ryzantseva N.V., Litvinova L.S. etc. Cytokines mediated mechanisms of syndrome eosinophilia forming under hemoblastosis // *Byulleten' SO RAMN*. 2007. 2 (124): 139-144.
20. Литвинова Л.С., Рязанцева Н.В., Новицкий В.В. Клеточные механизмы больших эозинофилий крови. Томск: Изд-во Том. ун-та, 2007. 131 с.
Litvinova L.S., Ryzantseva N.V., Novitski V.V.

Cellular mechanisms of big blood eosinophilias. Tomsk: Published by Tomsk university, 2007. 131 p.

21. Олейник Е.К., Олейник В.М., Назаров П.Г. и др. Функциональные и фенотипические изменения лимфоцитов периферической крови у онкологических больных с различными локализациями опухоли // Медицинская иммунология. 2006. 8 (2-3): 348.

Oleinik E.K., Oleinik V.M., Nazarov P.G. etc. Functional and phenotypic changes of peripheral blood lymphocytes in oncologic patients with different localizations of cancer // Meditsinskaya immunologiya. 2006. 8 (2-3): 348.

22. Чубукина Ж.В. Особенности клеточного иммунитета у больных множественной миеломой // Медицинская иммунология. 2006. 8 (2-3): 356.

Chubukina Zh. V. Peculiarities of cellular immunity in patients with multiple myeloma // Meditsinskaya immunologiya. 2006. 8 (2-3): 356.

23. Лорие Ю.Ю. Опухолевая прогрессия и вопросы биологии лимфогранулематоза. // Терапевтический архив. 2000. 7: 76 - 80.

Lorie Yu. Yu. Tumor progression and problems of lymphogranulomatosis biology // Terapevticheskii arkhiv. 2000. 7: 76 - 80.

24. Озеретковская Н.Н. Органная патология в острой стадии тканевых гельминтозов: роль эозинофилии крови и тканей, иммуноглобулинемии E, G4 и факторов, индуцирующих иммунный ответ // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. 2000. 3: 3 - 6.

Ozeretskorskaya N.N. Organ pathology under acute stage of tissue helminthiasis: role of blood and tissue eosinophiles, immunoglobulinemia E, G4 and immune response inducing factors. // Meditsinskaya parazitologiya i parazitarnye bolezni. 2000. 3: 3 - 6.

25. Рязанцева Н.В., Новицкий В.В., Литвинова Л.С. и др. Механизмы нарушения цитокинопосредованной кооперации эозинофилов и иммунцитов при формировании феномена эозинофилии // Иммунология. 2007. 2: 123-127.

Ryazantseva N.V., Novitski V.V., Litvinova L.S. etc. Mechanisms of disorder of cytokines mediated cooperation of eosinophiles and immunocytes under forming of eosinophilia phenomena // Immunologiya. 2007. 2: 123-127.

26. Трапезников Н.Н., Поддубная И.В., Артамонов Т.И. Справочник по онкологии. М: Каппа, 1996. 624с.

Trapeznikov N.N., Poddubnaya I.V., Artamonov T.I. Handbook on oncology. M: Kappa, 1996. 624p.

27. Falcone F.H., Pritchard D.I. Parasite role reversal: worms on trial // Trends Parasitol. 2005. 21(4): 157-160.

28. Минеев В.Н., Иванова В.В., Нестерович И.И. Костный мозг и эффекторные клетки при аллергии // Аллергология. 2000. 5: 27 - 35.

Mineev V.N., Ivanova V.V., Nesterovich I.I. Marrow and efferent cells under allergy // Allergologiya. 2000. 5: 27 - 35.

29. Munitz I., Eliashar R. CD48 is an allergen and IL-3-induced activation molecule on eosinophils // J. Immunol. 2006. 177 (1): 77 - 83.

30. Litvinova L. S., Ryazantseva N. V., Novitskiy V. V. et al. Cytokine mediated apoptosis of granulocyte eosinophils in expressed blood eosiniphilia //Cell Tissue Biol. 2008. 2 (1): 33-37.

31. Рязанцева Н.В., Новицкий В.В., Литвинова Л.С. и др. Влияние рекомбинантных форм интерлейкинов -5, -3 и эотаксина на апоптоз эозинофильных гранулоцитов. //Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2007. 143 (4): 370-374.

Ryazantseva N. V., Novitskiy V. V., Litvinova L. S. etc. Influence of recombinant forms of interleukins -5, -3 and eotaxine on eosinophilic granulocytes apoptosis. // Byulleten' eksperimental'noi biologii i meditsyny. 2007. 143 (4): 370-374.

32. Литвинова Л.С., Рязанцева Н.В., Новицкий В.В. и др. Апоптоз эозинофильных гранулоцитов, опосредованный цитокинами, при больших эозинофилиях крови. // Цитология. 2008. 50 (1): 67-71.

Litvinova L. S., Ryazantseva N. V., Novitskiy V. V. etc. Cytokine mediated apoptosis of eosinophilic granulocytes under big blood eosinophilias. // Tsytologiya. 2008. 50 (1): 67-71.

33. Иванчук И.И., Огородова Л.М., Сазонов А.Э. и др. Влияние рекомбинантного интерлейкина-5 на апоптотическую гибель эозинофилов периферической крови больных бронхиальной астмой // Медицинская иммунология. 2004. 6 (1-2): 117-120.

Ivanchuk I.I., Ogorodova L.M., Sazonov A.E. etc. Influence of recombinant interleukin-5 on apoptosis' death of peripheral blood eosinophiles of patients with bronchial asthma // Meditsynskaya immunologiya. 2004. 6 (1-2): 117-120.

MOLECULAR MECHANISMS OF DISORDER OF BLOOD EFFECTOR CELLS INTERACTION UNDER PATHOLOGY OF INFECTIOUS AND NONINFECTIOUS ORIGIN

Vyacheslav Viktorovich NOVITSKY, Natalia Vladimirovna RYAZANTSEVA, Larissa Sergeevna LITVINOVA

*Siberian State Medical University
2, Moscow trakt, Tomsk, 634050*

In article are analyzed data of the modern literature and results of own researches about cellular and molecular mechanisms of infringement of cooperation effectors cells of blood at a pathology infectious and not infectious genesis. The special attention is given to mechanisms of development hypereosinophilic to reaction of blood from a position of dysregulation of cooperative interactions eosinophils and lymphocytes.

Key words: eosinophils, intercellular cooperation, cytokines, receptors, apoptosis.

Novitsky Vyacheslav Viktorovich — the doctor of medical sciences, the academician of the Russian Academy of Medical Science, the professor, the rector managing faculty of pathophysiology, e-mail: office@ssmu.net.ru

Ryazantseva Natalia Vladimirovna — the doctor of medical sciences, the professor, the pro-rector on strategic development and an innovative politics, Managing faculty of fundamental bases of clinical medicine, e-mail: ryazan@mail.tomsknet.ru

Litvinova Larissa Sergeevna — the doctor of medical sciences, Managing Intercathedral scientifically educational laboratory. e-mail: larisalitvinova@yandex.ru