

только развитие неспецифической резистентности против пиогенной микрофлоры, но и формирование синдрома системного воспалительного ответа с участием эндокринной, иммунной систем, а также ряда внутренних органов и тканей. В то же время базофильные лейкоциты, носители значительного количества вазодилаторных субстанций, играют важную роль в развитии локальных и системных гиперергических воспалительных реакций. Между тем эозинофилы, выполняя определенную фагоцитарную функцию, обеспечивают в значительной мере инактивацию многих медиаторов альтерации.

Список литературы

1. Гематология / Рукавицын О.А., Павлов А.Д., Моршкова Е.Ф. и др. Под ред. О.А. Рукавицына. – Изд-во СПб.: ООО «Д.П.», 2007. – 912 с.
2. Гематологический атлас. С. Луговская, М.Е. Поттар. 3-е издание. – Москва – Тверь. ООО «Изд-во Триада», 2011. – 368 с.
3. Жаворонок Т.В. Участие системы глутатиона в поддержании функционального состояния нейтрофилов при остром воспалении // Бюллетень сибир. медицины. – 2010. – № 5. – С. 28–32.
4. Зайчик А.Ш. Механизмы развития болезней и синдромов // А.Ш. Зайчик, Л.П. Чурилов. – СПб.: ЭЛБИ, 2002. – Т. 3. – 507 с.
5. Коротина О.Л., Генералов И.И. Нейтрофильные внеклеточные ловушки: механизмы образования, функции // Иммунология, аллергология, инфектология. – 2012. – № 4. – С. 23–32.
6. Нормальная физиология: учебник [Н.А. Агаджанян, Н.А. Барабаш, А.Ф. Белов и др.] / Под ред. проф. В.М. Смирнова. – 3-е изд. – М.: Издательский центр «Академия», 2010. – 480 с.
7. Нормальная физиология: учебник / Под ред. А.В. Завьялова, В.М. Смирнова. – 2011. – 368 с.
8. Пинегин Б.В., Маянский А.Н. Нейтрофилы: структура и функция // Иммунология. – 2007. – Т. 28, № 6. – С. 374–382.
9. Тополян А.А. Клетки иммунной системы / А.А. Тополян, И.С. Фрейдлин. – СПб.: Наука, 2000. – 231 с.
10. Шифман Ф.Дж. Патология физиология крови / Пер. с англ. – М.: Изд-во «БИНОМ», 2009. – 448 с.
11. Behkendi J.H., Ruiz A., Zahner H., Taubert A., Hermosilla C. Neutrophil extracellular trap formation as innate immune reactions against the apicomplexan parasite *Eimeria bovis* // Veterinary Immunology and Immunopathology. – 2010. – V. 133 (1). – P. 1–8.

ЛЕКЦИЯ 3.

ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРЫ, ФУНКЦИИ И МЕТАБОЛИЗМА МОНОЦИТОВ КРОВИ И МОНОНУКЛЕАРНО-ФАГОЦИТИРУЮЩЕЙ СИСТЕМЫ ТКАНЕЙ

Чеснокова Н.П., Понукалина Е.В., Невважай Т.А., Жевак Т.Н., Бизенкова М.Н.

ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава России», Саратов, e-mail: zhevakt@rambler.ru

Антигенперерабатывающие и антигенпрезентирующие клетки

Мононуклеарная система фагоцитов включает в себя промоноциты костного мозга и их предшественников, моноциты крови и тканевые макрофаги.

Дифференцировка моноцитов из монобластов происходит в костном мозге в течение 5 дней, после чего они сразу выходят в кровоток, не формируя, в отличие от гранулоцитов, костномозговой резерв. Небольшая часть моноцитов трансформируется в макрофаги костного мозга.

В крови человека имеются маргинальный пул моноцитов, примыкающий к сосудистой стенке, и циркулирующий пул.

Непринимая участие в циркуляции маргинальный пул в 3,5 раза больше, чем пул циркулирующих моноцитов.

В периферической крови моноциты составляют от 1 до 10% всех лейкоцитов, что соответствует абсолютному количеству, равному 80–600 клеткам в 1 мм³ у взрослых. Моноциты циркулируют в крови от 1,5 до 4,5 суток, а затем покидают ее и эмигрируют в ткани.

Тканевой пул моноцитов в 25 раз превышает внутрисосудистый пул. В тканях происходит трансформация моноцитов в тканевые макрофаги. Сроки жизни тканевых макрофагов составляют 60 дней и более. Наибольшее количество макрофагов содержится в печени (56,4%), в легких (14,9%), селезенке (15%), перитонеальной полости (7,6%). Тканевым макрофагам отводится ведущая роль в переработке антигена, образовании высокоиммуногенных фракций антигена, индукции иммунного ответа.

Антигенперерабатывающие клетки, или профессиональные фагоциты (А-клетки), включают в себя фиксированные макрофаги печени, костного мозга, селезенки, лимфатических узлов, центральной нервной системы, а также остеокласты, альвеолярные и перитонеальные макрофаги, макрофаги плевральной и перикардиальной областей, эпителиоидные и гигантские многоядерные клетки очагов воспаления.

Основными функциями антигенперерабатывающих клеток являются фагоцитоз и уничтожение различных объектов, к числу которых относятся микроорганизмы, иммунные комплексы, опухолевые клетки, вирусинфицированные клетки, а также поврежденные, дегенерирующие в процессе апоптоза клетки.

Фагоцитоз, обеспечиваемый антигенперерабатывающими клетками, осуществляется в виде классических стадий: приближения фагоцита к фагоцитируемому объекту, аттракции, поглощения объекта фагоцитом, умерщвления (киллинга) жизнеспособных объектов, переваривания нежизнеспособных объектов.

Процессы киллинга во всех антигенперерабатывающих клетках обеспечиваются при участии кислородзависимых и кислороднезависимых бактерицидных систем. Кислородзависимые системы обеспечиваются миелопероксидазой, продуктами дыхательного взрыва, возникающего при активации фагоцитов: H₂O₂, супероксидным анион-радикалом, гидроксиль-

ным радикалом, синглетным кислородом, галогенами.

Кислороднезависимые системы включают лизоцим, лактоферрин, щелочную фосфатазу, катионные белки, кислую среду фагосом.

При утрате жизнеспособности патогенных агентов антигенперерабатывающие клетки обеспечивают их переваривание за счет выделения в фагосому содержимого лизосом. В процессе слияния фагосомы и лизосомы формируется фаголизосома, где проявляют разрушающее действие различные гидролитические ферменты: протеазы, амилазы, липазы, фосфолипазы, эластазы, коллагеназы, ДНК-азы, РНК-азы, глюкозидазы и др.

Общими свойствами профессиональных фагоцитов, или антигенперерабатывающих и представляющих клеток, являются секреция биологически активных соединений на фоне антигенной стимуляции, а также представление антигенов лимфоцитам.

К профессиональным антигенпредставляющим клеткам, помимо моноцитов и А-клеток, относят клетки Лангерганса, дендритные клетки – ДК, интердигитирующие клетки тимуса, фолликулярные дендритные клетки зародышевых центров лимфатических узлов, которые несут конституциональные антигены МНС.

Касаясь локализации антигенпредставляющих клеток, следует отметить, что клетки Лангерганса локализованы в супрабазальном слое эпидермиса, составляя до 2% всех эпидермальных клеток, а также в эпителии слизистой полости рта, пищевода, легких, влагалища, шейки матки, конъюнктивы. В небольшом количестве клетки Лангерганса выявляются в тимусе, лимфатических узлах, селезенке.

Клетки Лангерганса являются основными клетками, регулирующими интенсивность иммунного ответа в коже. Они относятся к линии дендритных клеток в связи с их способностью образовывать длинные цитоплазматические отростки, посредством которых происходит контакт с другими клетками.

Другой разновидностью антигенпредставляющих клеток являются фолликулярные дендритные клетки, локализующиеся в зародышевых центрах и первичных лимфоидных фолликулах лимфоузлов, а также селезенке.

Интердигитирующие клетки, а также клетки Лангерганса располагаются в паракортикальных зонах лимфоузлов и соответствующих Т-зависимых зонах селезенки, миндалин, мозговом веществе тимуса. В небольшом количестве они содержатся практически во всех органах и тканях.

ДК вторичных лимфоидных органов представлены несколькими субпопуляциями, отличающимися по степени экспрессии CD₁₈. Различают незрелые ДК, а также зрелые ДК: ДК1 и ДК2, несущие различные хемокины и обеспечивающие, соответственно, дифференцировку

Th₀ в Th₁ и Th₂. Костномозговые ДК способны вызвать как Th₁, так и Th₂ ответы.

К числу непрофессиональных антигенпредставляющих клеток могут быть отнесены также В-лимфоциты, эндотелий сосудов, а также полиморфноядерные лейкоциты, кератиноциты, эозинофилы, тучные клетки, которые несут только индуцированные молекулы МНС.

Самыми эффективными антигенпредставляющими клетками являются дендритные клетки, способные представить антиген в первичном иммунном ответе. Источником происхождения дендритных клеток являются стволовая кровяная клетка и, возможно, общий для Т- и В-лимфоцитов предшественник. Дендритные клетки обеспечивают индукцию иммунного ответа на экзогенные и эндогенные антигены.

Дендритные клетки первыми связывают антигенные вещества, проникая через барьер кожи, возможно, и слизистых; прочно фиксируют антиген на своей поверхности; обеспечивают неглубокий эндоцитоз и частичное ферментативное расщепление антигена.

Сконцентрировав антиген на клеточной мембране, дендритные клетки поступают в циркуляцию, затем распространяются в лимфатические узлы для представления и распознавания антигена лимфоцитами.

За короткий промежуток времени эмиграции дендритных клеток в лимфоидные органы на их мембране в высокой концентрации экспрессируются молекулы МНС-II или МНС-I.

Профессиональный фагоцит- макрофаг способен эффективно присоединять комплекс антиген-антитело за счет наличия специализированных рецепторов к Fc-фрагменту иммуноглобулинов. Фрагменты расщепления антигена из поглощенного комплекса макрофаг экспонирует на клеточной мембране в комплексе с молекулами МНС –МНС-II, т.е. как и классические дендритные антигенпредставляющие клетки.

Следует отметить, что Т-лимфоциты способны лишь к «двойному» распознаванию пептидных антигенов только при условии их укомплектованности на поверхности клеточной мембраны антигенпредставляющих клеток с собственными молекулами клеточной мембраны, называемыми молекулами главного комплекса гистосовместимости (МНС I или II класса). За это открытие ученые P. Doherty и R. Zinkernagel, 1996 г., были удостоены Нобелевской премии по физиологии и медицине.

В-лимфоциты в роли антигенпредставляющих клеток способны уловить иммуноглобулиновым рецептором мембраны низкие дозы растворимых антигенов, особенно при повторной антигенной стимуляции.

Эндотелиальные клетки могут выполнять антигенпредставляющую функцию в зоне инфекционного воспаления, т.е. в месте проникновения антигена-аллергена.

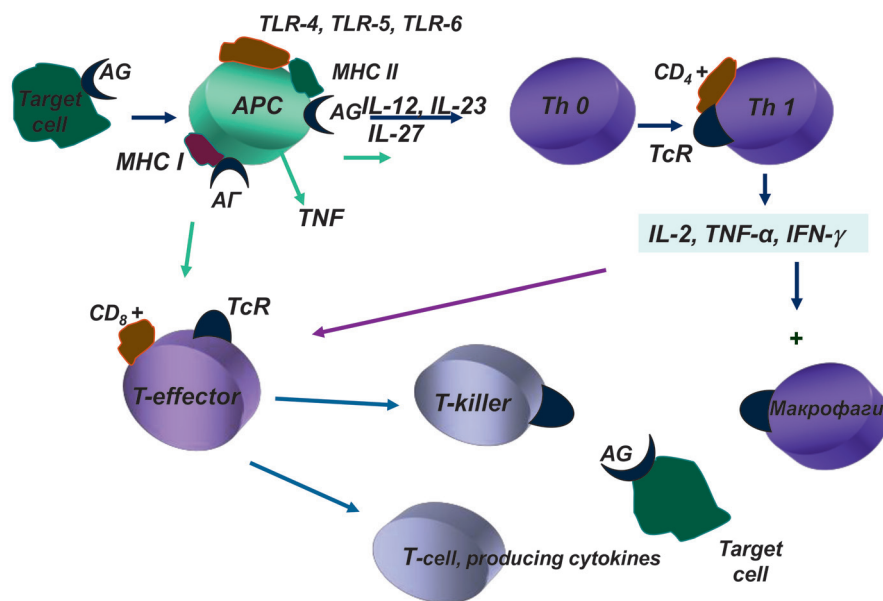


Схема участия моноцитарно-макрофагальной системы крови и тканей в механизмах индукции иммунного ответа на корпускулярные антигены-аллергены

Основными антигенпредставляющими клетками являются дендритные клетки Лангерганса, фолликулярные дендритные клетки зародышевых центров лимфатических узлов, интердигитирующие клетки тимуса.

Касаясь значимости клеток мононуклеарной фагоцитирующей системы в развитии межклеточного взаимодействия на фоне антигенной стимуляции, необходимо отметить не только их фагоцитарную и антигенпредставляющую функции, но и способность к продукции комплекса биологически активных соединений – монокинов.

Монокины – гетерогенная группа соединений с различной биологической активностью. К числу монокинов относятся следующие группы веществ:

Медиаторы воспаления и иммуномодуляции (интерлейкин 1, фактор некроза опухоли, интерферон, лизоцим, фактор активации нейтрофилов, компоненты системы комплемента C1, C2, C3, C5, а также интерлейкины – 3, 6, 8, 10, 12, 15).

Факторы свертывающей системы крови, активаторы и ингибиторы фибринолиза (активатор плазминогена, ингибитор плазминогена и плазмина, V, VII, IX, X плазменные факторы свертываемости крови).

Факторы роста, в частности, различные колониестимулирующие факторы, активизирующие гемопоэз в костном мозге, фактор роста фибробластов.

Моноциты и тканевые макрофаги являются ведущими клетками иммунного ответа организма, обеспечивая переработку антигенов и их презентацию (особенно при вторичном иммунном ответе) Т-хелперам. Подобная презентация необходима для запуска иммунного ответа на многие Т-зависимые антигены.

Связь между Т-хелперами и макрофагами обеспечивается при участии адгезивных молекул, синтез которых, в свою очередь, зависит от интенсивности продукции макрофагами ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО (рисунок).

Резюмируя вышеизложенное, следует заключить, что моноциты периферической крови, трансформируясь в тканевые макрофаги по мере эмиграции за пределы сосудистого русла, обеспечивают многогранные функции, включающие не только фагоцитоз и элиминацию клеток, несущих генетически чужеродную информацию, но и индукцию иммунного ответа со стороны Т- и В-систем лимфоцитов, а также развитие синдрома системного воспалительного ответа за счет активации синтеза цитокинов с полиморальным локальным и системным действием.

Список литературы

1. Аллергология и иммунология, клинические рекомендации для педиатров / Под ред. А.А. Баранова и Р.М. Хайтова. – М.: М-Студио. – 248 с.
2. Гематология / Рукавицын О.А., Павлов А.Д., Моршкова Е.Ф. и др. Под ред. О.А. Рукавицына. – Изд-во СПб.: ООО «Д.П.», 2007. – 912 с.