

Механизмы нарушения кооперации эозинофилов и иммуноцитов при формировании больших эозинофилий крови

Новицкий В.В., Рязанцева Н.В., Литвинова Л.С., Колобовникова Ю.В., Григорьева Е.С., Суворова Е.В.

Disturbance mechanisms of eosinophils' and immunocytes' cooperation in the forming large blood eosinophilias

Novitsky V.V., Ryazantseva N.V., Litvinova L.S., Kolobovnikova Yu.V., Grigoryeva Ye.S., Suvorova Ye.V.

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

© Новицкий В.В., Рязанцева Н.В., Литвинова Л.С. и др.

В статье анализируются данные современной литературы и результаты собственных исследований о роли дисбаланса системы иммунорегуляторных цитокинов в механизмах формирования больших эозинофилий крови при патологических процессах разного генеза.

Ключевые слова: синдром эозинофилии, эозинофилы, злокачественные заболевания системы крови, гельминтозы, цитокины, рецепторы, апоптоз, цитотоксический потенциал.

Data of modern literature and results of own investigations concerning the role of imbalance of immune-regulatory cytokines' system in the mechanisms of forming severe eosinophilias of blood in pathologic processes of different genesis are analyzed in the article.

Key words: syndrome of eosinophilia, eosinophils, malignant diseases of blood system, helminthiasis, cytokines, receptors, apoptosis, cytotoxic potential.

УДК 616.155.35:612.11

Введение

В 1922 г. профессором А.Д. Тимофеевским была издана монография «Большие эозинофилии крови» — первое в России солидное издание, посвященное этой проблеме. Работа носила исключительно описательный характер и базировалась на результатах клинических наблюдений за пациентами с типовыми патологическими процессами, сопровождающимися явлениями эозинофилии. Несмотря на интерес Даниила Исааковича Гольдберга, ученика А.Д. Тимофеевского, и его последователей к «оранжевым клеткам» и их роли в патологии, целенаправленных исследований по этой теме на кафедре патофизиологии Томского государственного университета (затем Томского медицинского института) не проводилось.

Следующий период, касающийся фундаментальных исследований структурно-метаболического ста-

туса, функциональных свойств эозинофильных гранулоцитов, механизмов формирования больших эозинофилий крови, наступил только в 60-х гг. XX столетия. Выполнению этих работ способствовала серия экспериментальных исследований по механизмам развития эозинофилий, предпринятых группой ученых из Оксфордского университета. Результаты были приведены в книге Р. Beeson и D. Bass «Eosinophil», изданной в 1967 г. [11]. Вместе с тем в 70—80-х гг. прошлого века исследования, направленные на изучение физиологии и патологии эозинофильных гранулоцитов, проводились и отечественными исследователями [11].

Одним из наиболее развивающихся направлений биомедицинских исследований в настоящее время становится изучение молекулярных аспектов нарушений межклеточных взаимодействий при формировании типовых патологических процессов. Следует отметить, что сведения литературы, касающиеся участия

эозинофильных гранулоцитов в реализации механизмов межклеточной кооперации при формировании патологических процессов разного генеза, носят весьма неоднозначный характер и затрагивают лишь клинические аспекты обсуждаемой проблемы.

В последние годы в клинической практике врачей различных специальностей все чаще встречаются заболевания и синдромы, сопровождающиеся высокой эозинофилией периферической крови. При этом особое внимание привлекают так называемые большие эозинофилии крови, при которых количество эозинофилов превышает $1\,500$ в 1 мм^3 [11, 32, 43]. Необходимо отметить, что длительная эозинофилия может приводить к патологическому состоянию, приобретающему черты отдельной нозологии. При эозинофилиях отмечается укорочение клеточных циклов на ранних этапах созревания эозинофилов, увеличивается митотический индекс, время генерации эозинофильных лейкоцитов сокращается в 3 раза, а время появления в кровотоке — в 2 раза. Кроме того, эозинофилы способны возвращаться в кровоток из тканей и длительно рециркулировать ($T_{1/2}$ — 44 ч) [8].

Наиболее часто больные с эозинофилией выявляются в практике пульмонологов и аллергологов [12, 43, 44]. Однако эозинофилия не является редкостью и при заболеваниях сердца и сосудов (системные васкулиты) [23]. Весьма часто вышеназванный синдром встречается у больных с паразитарными (описторхоз, трихинеллез, шистосомоз и др.), грибковыми (аспергиллез) и вирусными (гепатиты А, В и С, инфекционный мононуклеоз) заболеваниями [20, 24, 25, 32, 42, 43, 53]. Наряду с этим гематологи и онкологи весьма часто сталкиваются с проблемой трактовки причин возникновения синдрома эозинофилии у больных с неопластическими процессами системы крови, происходящими из клеток-предшественников как лимфо-, так и миелопоэза (острый миелолейкоз, лимфогранулематоз, острый лимфобластный лейкоз, эозинофильная лейкемия) [16, 32, 41, 43, 44, 60]. Описаны генетически детерминированные формы эозинофилии и идиопатический вариант ее возникновения [11, 23, 41]. Прием разных лекарственных препаратов также может привести к развитию эозинофилии, которая протекает бессимптомно и становится единственным проявлением гиперчувствительности к препарату [1, 11, 12, 44].

Известные на сегодняшний день механизмы формирования эозинофилий периферической крови — антителозависимый хемотаксис, развивающийся при паразитозах (IgE- или IgG-антитела); иммунный, опосредованный через IgE (характерен для аллергии); ответ на эозинофильный хемотаксический фактор, выделяемый некоторыми опухолями; собственно опухолевая эозинофилия (лейкоз) не позволяют создать целостного представления о патогенезе данного феномена при патологических процессах разного генеза [8, 43, 44]. В свою очередь, анализ молекулярной природы кооперативных взаимодействий эффекторных клеток, к которым можно с полным основанием отнести клетки крови, лежащих в основе пусковых механизмов развития любого патологического процесса, значим не только с точки зрения вскрытия природы этих механизмов, он важен для понимания патогенеза гематологических синдромов, развивающихся при этих процессах, с целью поиска путей их коррекции.

Исследованиями последних лет было показано, что эозинофил является одной из наиболее агрессивных эффекторных клеток воспаления. Эозинофильные гранулы служат источником большого количества цитотоксических продуктов, повышенное содержание которых обуславливает формирование высокого микробицидного потенциала, направленного не только в отношении инородных субстанций, но и окружающих тканей [1, 5, 11, 12, 45]. Однако в современной литературе эозинофильный гранулоцит принято рассматривать не только в качестве активного участника развития аллергических заболеваний и противогельминтного иммунитета, но и как важный фактор поддержания тканевого и иммунологического гомеостаза. Эозинофилы обладают способностью секретировать широкий спектр биологически активных веществ, экспрессировать на своей поверхности разнообразные рецепторные структуры и адгезивные молекулы. Лейкоциты эозинофильного ряда за счет секреции иммунорегуляторных молекул (интерлейкина (ИЛ)-6, ИЛ-10, ИЛ-2, интерферона- γ (ИФН- γ)) участвуют в регуляции функций иммунокомпетентных клеток. Вместе с тем эозинофилы принимают участие в процессах фагоцитоза, клеточной репарации, презентации антигена, воспаления, реализации врожденного и приобретенного иммунитета, свертывания крови и др. [5, 8, 12, 22].

Учитывая новое понимание физиологического значения эозинофилов, особый интерес представляют данные об их способности взаимодействовать с иммунокомпетентными клетками макроорганизма. В связи с этим особую актуальность представляет исследование нарушений механизмов кооперативного взаимодействия между иммунocyтaми и эозинофилами в реализации патологических процессов разного генеза.

Цитокинопосредованная модуляция функциональной активности эозинофильных лейкоцитов

Межклеточные взаимодействия играют ключевую роль на разных этапах становления и функционирования иммунной системы. Они определяют развитие иммунocyтoв, направление их миграции, осуществление многих эффекторных функций. Однако наибольшим своеобразием и специфичностью обладает межклеточная сигнализация, реализуемая в процессе развития иммунного ответа [29, 38, 39, 46, 47, 65]. Регуляция последнего осуществляется в сети прямых и обратных связей посредством участия различных дистантных и локальных механизмов, результатом воздействия которых является изменение функциональной активности иммунной системы: активация или супрессия [27, 28]. Важную роль в установлении и стабилизации контактов между взаимодействующими иммунocyтaми и другими клетками макроорганизма играет цитокин-рецепторная сеть [14, 15, 27, 40]. Именно посредством цитокинов, синтезируемых и секретируемых клеткой, осуществляются лиганд-рецепторные взаимодействия за счет связывания растворимых веществ с аффинным рецептором на клеточной поверхности. Этим обеспечивается проведение сигнала внутрь клетки, вызывающее определенные изменения внутриклеточного метаболизма [2, 13—15, 33, 46].

Основным источником цитокинов в организме являются Т-лимфоциты-хелперы (Th). Активация Th-1-лимфоцитов, продуцирующих ИЛ-2, ИЛ-3, ИФН- γ и фактор некроза опухолей- α (ФНО- α), приводит к запуску клеточного иммунного ответа. Формирование же иммунного ответа по гуморальному типу происходит при доминирующем влиянии Th-2-цитокинов — ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-9 и др. [14, 15, 33, 40, 46, 47, 65]. Согласно современным представлениям, именно

нарушение баланса продукции цитокинов Th-1/Th-2 может иметь важное патогенетическое значение в развитии многих заболеваний [2, 13, 21, 26, 42].

Особое влияние на процессы пролиферации, дифференцировки и активации лейкоцитов эозинофильного ряда оказывают медиаторы, вырабатываемые преимущественно Th-2-лимфоцитами [4, 5, 21]. Так, ключевым медиатором, модулирующим функциональную активность эозинофилов, является ИЛ-5 (эозинофилопоэтин), который относится к группе провоспалительных Th-2-цитокинов. ИЛ-5, первоначально названный фактором роста II В-клеток, избирательно стимулирует образование эозинофилов из их коммитированного предшественника КОЕ-Э. ИЛ-5 наряду с ИЛ-3 и ГМ-КСФ 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 [4, 5, 49, 61, 62]. Антагонистом ИЛ-5 в регуляции процессов программированной гибели эозинофилов является ИЛ-12 [49, 51].

Другим представителем цитокинов, продуцируемых Th-2-лимфоцитами, является ИЛ-4 — мощный индуктор накопления эозинофилов *in vivo*. Ответ на ИЛ-4 осуществляется при взаимодействии с ФНО- α , β_2 -интегринами и молекулами адгезии сосудов. Так, ИЛ-4 в дозозависимой зависимости стимулирует мРНК эотаксина в фибробластах кожи. При этом комплексное воздействие ИЛ-4 и ФНО- α приводит к 10-кратному увеличению трех различных биохимических форм эотаксина [8, 35, 66]. Таким образом, привлечение эозинофилов при развитии ИЛ-4-зависимых реакций частично может быть следствием Th-2-зависимой индукции эотаксина в фибробластах кожи, так как Th-2-лимфоциты сами не продуцируют эотаксин. Вместе с тем ИЛ-4 и ФНО- α в присутствии ИЛ-13 обладают способностью активировать эозинофилы *in vitro* путем повышения на мембране последних презентации CD69, обуславливая тем самым снижение апоптотической гибели эозинофильных гранулоцитов. Подобный синергический эффект наблюдается также при сочетании ИЛ-4 и ИЛ-13 с ИЛ-5 [8]. Следует отметить, что эозинофильные гранулоциты способны самостоятельно секретировать ИЛ-4, избыточные концентрации которого

вызывают усиление адгезии эозинофилов и базофилов к эндотелию сосудов, привлекая в очаг воспаления дополнительные порции лейкоцитов эозинофильного ряда [2]. При взаимодействии ИЛ-4 с одноименным рецептором осуществляется широкий спектр иммунологических функций: пролиферация лимфоцитов, поляризация дифференцировки Т-лимфоцитов в направлении Th-2-типа, активация В-лимфоцитов, переключение синтеза иммуноглобулинов [13—15]. ИЛ-4R-комплекс был обнаружен на В-клетках, Т-лимфоцитах, моноцитах, эозинофилах, эндотелиальных клетках и гепатоцитах, что согласуется с широким диапазоном биологических действий ИЛ-4 [56, 65]. Сигнализация ИЛ-4 также стимулирует продукцию гранулоцитарного (Г-КСФ) и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующих (ГМ-КСФ) факторов, экспрессию генов МНС I класса и адгезивных молекул, ингибирует продукцию Th-1-цитокинов (ИЛ-2 и ИФН- γ) [65]. Активаторами экспрессии рецептора ИЛ-4 может служить как сам ИЛ-4, так и значительные концентрации ИЛ-7 [39, 47, 48].

Одним из основных регуляторов пролиферации и дифференцировки эозинофилов на ранних стадиях развития клеток является ИЛ-3 — панспецифический гемопоэтин, получивший свое название в связи со способностью стимулировать рост и дифференцировку как мультипотентных, так и унипотентных стволовых клеток-предшественников гранулоцитов и тучных клеток. ИЛ-3 необходим не только на ранней стадии образования эозинофилов, он пролонгирует выживаемость эозинофильных лейкоцитов. Кроме того, ИЛ-3 играет важную роль в регуляции цитотоксичности эозинофилов. Под его влиянием усиливается антителозависимая цитотоксичность эозинофильных гранулоцитов и выделение LTC₄, накопление низкоплотностной субпопуляции эозинофилов [62, 68].

В качестве регулятора роста и дифференцировки клеток-предшественников моно- и полинуклеарных фагоцитов, в частности эозинофилов, выступает также ГМ-КСФ, который способен повышать цитолитическую активность и антителозависимую цитотоксичность зрелых лейкоцитов эозинофильного ряда за счет усиления экспрессии молекул адгезии на мембране последних [10].

Немаловажную роль в регуляции выживаемости эозинофилов играет медиатор Th-1 иммунного ответа —

ФНО- α , механизм действия которого связан со способностью усиливать продукцию ГМ-КСФ. В основе этого эффекта лежит транслокация ядерного фактора NF-kB, что является обязательным компонентом для всех этапов продукции ГМ-КСФ [5, 68]. Следует отметить, что с участием ФНО- α может осуществляться лизис клеток-мишеней при гельминтозах и опухолевом росте [4, 5].

Известно, что процесс рекрутирования эозинофилов наряду с ИЛ-5 регулируется эотаксином — хемокином, специфично действующим в отношении эозинофилов, который впервые был обнаружен в бронхоальвеолярной жидкости аллергизированных морских свинок [35]. Основными продуцентами данного медиатора являются эпителиальные клетки и эозинофильные гранулоциты. Эозинофилы человека экспрессируют большое число рецепторов CCR3 для эотаксина. В отличие от других CC-хемокинов эотаксин имеет высокую селективность по отношению к своему рецептору. На различных моделях *in vivo* показано, что эотаксин привлекает в очаг аллергического воспаления исключительно эозинофилы [12, 35]. Эотаксин не активен в отношении нейтрофилов и моноцитов, однако является слабым хемоаттрактантом для Т-лимфоцитов, преактивированных ИЛ-2 и базофильных лейкоцитов. Последние способствуют повышению экспрессии мРНК эотаксина в эпителиальных клетках и уровня эотаксина в дыхательных путях при бронхиальной астме [35, 39].

Таким образом, существующая между клетками иммунной системы и эозинофилами взаимонаправленность эффектов обусловлена, с одной стороны, иммунорегулирующим действием иммуноцитов, что определяет эозинофилы как эффекторное звено иммунных реакций, а с другой — способностью эозинофильных гранулоцитов синтезировать широкий спектр медиаторов, обладающих иммуномодулирующей способностью. Дизрегуляция данных эффектов может обуславливать сдвиг процессов созревания, дифференцировки и активации эозинофилов, что приводит к их длительному пребыванию в периферической крови [5, 6, 8, 53].

Дизрегуляция цитокиноопосредованных механизмов кооперации иммунокомпетентных клеток и

Эозинофилов в реализации феномена эозинофилии

Сбалансированность цитокиновой регуляции основывается на равновесии альтернативных по биологической активности пулов молекул, нарушение которого ведет к развитию патологии [15, 54, 65]. Согласно современным представлениям, любой патологический процесс характеризуется изменением в балансе системы цитокинов, регулирующих клеточные и гуморальные реакции иммунитета, что сопровождается изменением соотношения основных медиаторов, продуцируемых Th-1- и Th-2-лимфоцитами. Так, дисбаланс цитокинового профиля, ориентированный на Th-2 иммунный ответ, может иметь важное патогенетическое значение в механизмах формирования феномена эозинофилии при патологических процессах разного генеза [4, 5, 69].

Многочисленные исследования особенностей реагирования системы иммунитета на различные антигенные структуры, как в норме, так и при типовых патологических процессах, свидетельствуют о том, что ключевая роль в реализации адекватного иммунного ответа принадлежит лимфоцитам периферической крови [2, 14, 15, 33, 40]. При заболеваниях, ассоциированных с высокой эозинофилией (аллергозы, паразитарные инвазии, гемобластозы), развивается выраженный дисбаланс основных субпопуляций лимфоцитов. Так, тканевые гельминтозы и злокачественные заболевания системы крови сопровождаются индукцией В-звена и, напротив, депрессией Т-популяций лимфоцитов (CD4, CD8) с ослаблением хелперно-супрессорной ассоциации (CD4/CD8) [17, 18]. Иммунологическая недостаточность при гемобластозах отражает агрессивность течения заболевания, что, вероятно, может обуславливать их неблагоприятный прогноз [8, 9, 60].

Основой иммунного ответа при тканевых гельминтозах является высокая продукция IgE и активация ими ключевых клеток-эффекторов противопаразитарного ответа — эозинофилов. При этом попадающие в кровоток эпитопы антигенов гельминтов индуцируют продукцию активированными CD4⁺-лимфоцитами медиаторов Th-2 иммунного ответа, способствующих выживанию и устойчивости к апоптозу эозинофильных гранулоцитов. В свою очередь, эозинофилы, секретируя иммунорегуляторные молекулы (ИЛ-6, ИЛ-

10, ИЛ-2, ИФН-γ), обуславливают активацию лимфоцитов и дальнейшую поляризацию иммунного ответа в направлении Th-2-типа [19, 24—26]. Однако на экспериментальной модели инвазии *Shistosoma mansoni* A.T. Vella и соавт. (1992) показали, что иммунный ответ при данном гельминтозе развивается через стадии Th-0 и Th-1, и лишь к 7-му дню в крови возрастает уровень ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-10 [70]. По данным Н. Helmbj (1993), развитие иммунного ответа при трихинеллезе также протекает первично на фоне активации Th-1, и только к 8-му дню в кишечнике развивается тучноклеточная реакция, обусловленная продукцией Th-2-цитокинов [54]. Вместе с тем, по мнению F.D. Finkelman и соавт. (1994), формирование иммунного ответа при экспериментальном ниппостронгилезе при первичном заражении определяется стимуляцией ИЛ-12 экспрессии генов ИФН-γ и ИЛ-10 с преимущественным угнетением активности популяции Th-2-лимфоцитов [51]. Подавление продукции IgE, пролиферации тучных клеток и эозинофилов, по мнению исследователей, способствует выживанию и генерации зрелых гельминтов. Кроме того, обнаружено, что у лиц, иммунных к заражению онхоцерками, в ответ на специфический антиген одновременно возрастает продукция как ИЛ-2, так и ИЛ-4 лимфоцитами периферической крови, что, по мнению С. Steel и Т. Nutman, может быть связано с ограниченностью деления CD4⁺-клеток на Th-1 и Th-2 популяции [67].

При альвеолярном эхинококкозе печени с применением метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) D. Sturm и соавт. (1991) установили экспрессию мРНК ИЛ-2 и ИФН-γ в мононуклеарах периферической крови [69]. Однако после стимуляции специфическим антигеном обнаружена высокая продукция ими ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-10 и, особенно, ИЛ-5. Поляризация иммунного ответа в направлении Th-2-типа была выявлена также при остром и хроническом описторхозе [17]. Данное обстоятельство может быть обусловлено способностью антигенов описторхисов определенным образом стимулировать популяции Th-2-лимфоцитов [24, 26].

Приведенные данные свидетельствуют о неоднозначной роли Th-1- и Th-2-клонов CD4⁺-лимфоцитов в защите от инвазии при различных гельминтозах. По данным одних авторов, преобладание Th-2-популяции определяет развитие тяжелой, прогрессирующей болезни [24, 51], другие исследователи полагают, что

избыточная продукция Th-2-цитокинов в синергизме с высокой эозинофилией периферической крови обуславливает освобождение организма от зрелых паразитов и прекращение лавропродукции [64, 69].

Опухолевый процесс представляет собой параллельное существование двух систем: иммунокомпетентных клеток-цитокинов и опухолевых клеток-цитокинов. Известно, что изменения в системе иммунорегуляторных медиаторов при злокачественном росте могут иметь количественный и качественный характер и проявляться дисбалансом продукции Th-1- и Th-2-интерлейкинов. Так, развивающийся дисбаланс цитокинового профиля при неопластических заболеваниях системы крови, ориентированный на Th-2-тип иммунного ответа, может иметь важное значение в реализации патогенеза гемобластозов, ассоциированных с высокой эозинофилией периферической крови [4, 5, 63]. Исследованиями *in vitro*, выполненными в межкафедральной лаборатории молекулярной медицины СибГМУ, показано повышение продукции моноклеарами ключевых цитокинов Th-2-типа (ИЛ-3, ИЛ-5, ИЛ-4), принимающих участие в процессах пролиферации и дифференцировки эозинофильных гранулоцитов у пациентов со злокачественными заболеваниями системы крови, сопровождающимися эозинофилией. Однако снижение ФГА-стимулированной секреции данных медиаторов свидетельствует об угнетении способности Th-2-субпопуляции лимфоцитов продуцировать иммуноцитокينات при вышеуказанных заболеваниях в условиях стимуляции их внутриклеточного метаболизма [18].

Гемобластозы — опухоли, состоящие из цитокин-продуцирующих и цитокинреагирующих клеток. Опухолевые клетки кроветворной системы могут сами продуцировать цитокины в качестве аутокринных ростовых факторов: ИЛ-6 — при миеломе [7, 36, 63], волосатоклеточном лейкозе, саркоме Капоши, карциноме почки [9, 38]; ФНО- α — при лейкемии, нейробластоме [8, 36]; ИЛ-10 — при лимфоме [9, 57]. Генетически измененные клетки могут стимулировать также иммуноциты к продукции цитокинов — паракринных ростовых факторов: ИЛ-6 — при миеломе; ИЛ-10, ИЛ-2, ФНО- α — при лимфомах [8, 38, 55].

По данным ряда исследователей, эозинофилия, ассоциированная с лимфопролиферативными заболеваниями и сопровождающей их пролиферацией опухолевых клонов Т-клеток, связана с продукцией эозино-

филстимулирующих цитокинов, таких как ИЛ-5, ИЛ-3, ГМ-КСФ [58, 59, 66]. При этом было показано, что у данной категории пациентов опухолевые клетки, обладающие фенотипом $CD3^-CD4^+$ или $CD3^+CD4^-CD8^-$, имели клональную реанжировку Т-клеточного рецептора и продуцировали избыточное количество цитокинов, стимулирующих эозинофилопоз, среди которых превалировала продукция ИЛ-5 [8, 58, 60]. Таким образом, предполагаемой причиной высокой эозинофилии при гемобластозах могут являться хемотаксические факторы, вырабатываемые трансформированными клетками крови.

Как уже упоминалось ранее, доминирующую роль в установлении и стабилизации контактов между взаимодействующими иммунocyтами и эозинофилами играет цитокин-рецепторная сеть [2, 13—15, 33, 46—48]. Клетки воспринимают цитокиновые сигналы через соответствующие рецепторы на их плазматической мембране [27]. При этом для каждого цитокина существует высокоспецифичный и высокоаффинный мембранный рецептор, который является первичным акцептором действия для соответствующих белковых лигандов и осуществляет трансдукцию сигнала внутрь клетки-мишени. В свою очередь, клетка-мишень может продуцировать рецепторы в растворимой или трансмембранной форме [37]. Высокоаффинные рецепторы, как правило, не экспрессируются постоянно на поверхности клетки, а появляются только в состоянии ее активации — при взаимодействии клетки с антигеном или самим цитокином [33, 38, 39].

Известно, что мембрана эозинофилов несет на своей поверхности разнообразные антигенные структуры, среди которых несомненный интерес представляют рецепторы для цитокинов [5, 8, 22]. Следует отметить, что в современной литературе имеется недостаточное количество фактических данных, свидетельствующих об изменении рецепторного аппарата на эозинофильных гранулоцитах как в норме, так и при реализации патологических процессов. Н. Nagase и соавт. (2001) показали, что снижение общего уровня экспрессии мембранного рецептора для ИЛ-3 на эозинофилах играет важную роль в запуске апоптотического ответа, а снижение экспрессии ИЛ-4R замедляет миграцию эозинофилов в ткани и усиливает их способность к длительной рециркуляции в кровотоке [62]. Вместе с тем многие типы клеток способны синтезировать низкий уровень растворимого ИЛ-4R, продукция которо-

го регулируется преимущественно активацией Т-клеток и концентрацией ИЛ-4 в сыворотке крови [2, 63]. В отношении презентации ГМ-КСФ-R на клетках эозинофильного ряда при различных заболеваниях сведения литературы также весьма немногочисленны. Существуют данные о том, что усиление экспрессии ГМ-КСФ-R на эозинофилах повышает выживаемость последних [66]. Однако при избыточном содержании лейкоцитов эозинофильного ряда в периферической крови результатом связывания ГМ-КСФ-R с лигандом может быть отсутствие стимулирующего действия хемотаксина (эотаксина) и потенцирование апоптотической гибели эозинофилов [49]. Кроме того, эозинофилы человека экспрессируют большое число рецепторов CCR3 для эотаксина. Повышенная продукция последнего приводит к стимуляции эозинофилопоэза с усилением активации и дегрануляции эозинофилов [35, 61].

Согласно современным данным, инвазия *O. felineus*, ассоциированная с высокой эозинофилией, сопровождается увеличением количества клеток эозинофильного ряда, экспрессирующих ИЛ-3R, ИЛ-4R, ИЛ-5R и ГМ-КСФ-R. Повышенная презентация данных рецепторных структур на эозинофилах при описторхозе может быть результатом избыточной продукции соответствующих медиаторов иммунокомпетентными клетками [34, 42, 67]. Вместе с тем, усиление экспрессии рецепторного аппарата на эозинофильных лейкоцитах, выявляемое при злокачественных заболеваниях системы крови, с одной стороны, может быть обусловлено компенсацией дефицита ростовых и активационных медиаторов. С другой стороны, возможна аутокринная стимуляция эозинофилами собственной дифференциации и активации за счет способности клеток продуцировать большой спектр гемопозитических и противовоспалительных цитокинов [22, 49, 50, 52]. Следует отметить, что при миелопролиферативных заболеваниях, сопровождающихся высокой эозинофилией, клетки-предшественники эозинофильного ряда экспрессируют на своей поверхности высокоаффинные рецепторы для ИЛ-5, что обуславливает их повышенную цитотоксичность [16, 49].

Таким образом, цитокининдуцированное усиление экспрессии рецепторного аппарата эозинофилами может обуславливать дисбаланс в системе кооперативного взаимодействия клеток и являться одним из основных механизмов, лежащих в основе пролонгирован-

ного пребывания эозинофильных гранулоцитов в периферической крови при патологических процессах разного генеза.

Длительная эозинофилия и появление в кровотоке эозинофильных лейкоцитов с увеличенным сроком рециркуляции при различных заболеваниях могут быть обусловлены подавлением системы апоптотической гибели эозинофилов или ее дефектами [5, 8]. Как известно, апоптоз представляет собой общебиологический механизм, ответственный за поддержание постоянства численности клеток в макроорганизме, а также элиминацию дефектных клеток [3, 30, 31, 47, 48]. Нарушение реализации запрограммированной клеточной гибели приводит к возникновению различных заболеваний, связанных с усилением или, наоборот, ингибированием апоптоза [30].

На сегодняшний день известно, что многие цитокины являются индукторами апоптоза как в норме, так и при патологических процессах разного генеза. Так, ИЛ-12 индуцирует реализацию запрограммированной клеточной гибели натуральных киллеров, ИЛ-4 и ИЛ-10 — периферических моноцитов человека, ИЛ-10 — Т-лимфоцитов [56, 63, 68]. Вместе с тем выявлена большая группа цитокинов, при действии которых запускается эндогенная программа защиты клеток от апоптоза. Так, по данным Н.М. Бережной и соавт. (2005), ИЛ-5 активирует эозинофилы периферической крови и увеличивает их выживаемость *in vitro*, задерживая апоптоз [5]. Аналогичные данные были получены в эксперименте М. Lampinen и соавт. (2004) при культивировании эозинофильных гранулоцитов в присутствии ИЛ-3 и ГМ-КСФ [58]. При этом показано, что последний участвует не только в процессах пролиферации и созревания эозинофилов, но и в реализации апоптотической гибели в связи с отсутствием стимулирующего действия хемотаксина. В свою очередь, эотаксин и другие хемотаксические факторы сами по себе не способствуют выживанию или, напротив, апоптозу лейкоцитов эозинофильного ряда [8, 62].

Как уже указывалось ранее, эозинофил является одной из наиболее агрессивных эффекторных клеток воспаления. Следует отметить, что цитотоксический потенциал эозинофильных гранулоцитов, направленный на элиминацию чужеродных антигенов (гельминты, опухолевые клетки и т.д.), осуществляется за счет различных механизмов микробицидности [5, 12, 16]. Компоненты гранул эозинофилов могут участвовать как

в кислородзависимых (с преимущественным выделением токсичных метаболитов кислорода и оксида азота), так и в кислороднезависимых механизмах киллинга, связанных с секрецией катионных протеинов (большого основного, эозинофильного катионного, Х-белка, пероксидазы) [5, 26, 42, 45]. В системе *in vitro* показана также возможность спонтанной цитотоксичности эозинофилов [21, 45].

По данным ряда исследователей, при различных заболеваниях (гельминтозы, аллергозы, гемобластозы), сопровождающихся синдромом эозинофилии, регистрируется увеличение содержания компонентов гранул эозинофилов, обладающих протеолитической активностью, и активных форм кислорода, осуществляющих кислородзависимый лизис клеток-мишеней [5, 11, 42]. Вместе

с тем в ходе исследования цитотоксического потенциала эозинофилов перитонеальной полости мышей, инфицированных мезоцистоидами, было установлено, что эозинофилы гетерогенны по уровню микробицидности и при сниженной плотности гранул в этих клетках их активность была значительно выше. Такие эозинофилы экспрессировали мРНК перфорины, гранзима В и FasL. При этом использование ингибиторов различных путей биоцидной активности низкоплотностных эозинофилов показало, что основным механизмом их цитотоксичности является гранзим-В-зависимый [5, 16, 26].

Следует отметить, что повышенное содержание цитотоксических компонентов цитоплазмы эозинофилов у пациентов со злокачественными заболеваниями крови и описторхозной инвазией может быть обусловлено влиянием различных хемотаксических факторов. Среди них особую роль играют цитокины (ИЛ-3, ИЛ-5, ИЛ-4, ГМ-КСФ), секретируемые как мононуклеарными клетками, так и самими эозинофилами, потенцируя тем самым функциональную активность последних [1, 2, 5, 14, 16, 17].

Имеющиеся в литературе данные свидетельствуют о способности ИЛ-5 стимулировать цитотоксические Т-лимфоциты и участвовать в апоптозе, что было показано в опытах с ИЛ-5 чувствительной эритролейкемической линией TF-1, позволивших предположить возможную противоопухолевую активность цитокина [50, 61]. Данное обстоятельство подтверждает ряд

экспериментальных исследований о цитотоксическом действии активированных ИЛ-5 эозинофилов в отношении клеток-мишеней. При этом активированные ИЛ-5 эозинофильные лейкоциты способны повреждать опухолевые клетки путем выделения катионного и большого основного протеинов [5, 60, 64]. Кроме того, влияние ИЛ-3, Г-КСФ и ГМ-КСФ усиливает антитело-зависимую цитотоксичность эозинофилов с накоплением эозинофилов низкой плотности [49, 64]. ГМ-КСФ способен повышать также цитолитическую активность зрелых лейкоцитов эозинофильного ряда за счет усиления презентации молекул адгезии на мембране последних [68]. Следует отметить, что лизис клеток-мишеней при гельминтозах и опухолевом росте может осуществляться с участием ФНО-α [4, 5]. ФНО-α-зависимая цитотоксичность происходит с включением пероксидазы, что объясняет повреждение различных тканей при эозинофилиях, протекающих с повышением уровня ФНО-α [3, 6]. Так, значительное напряжение механизмов микробицидности лейкоцитов эозинофильного ряда обуславливает формирование их высокого цитотоксического потенциала, действие которого может реализоваться не только в отношении антигенных структур, но и клеток макроорганизма, что является причиной повреждения тканей и определяет негативное влияние длительной эозинофилии крови при типовых патологических процессах.

Заключение

Таким образом, патологические процессы разного генеза, ассоциированные с выраженной эозинофилией периферической крови, сопровождаются нарушением продукции ряда ключевых иммунорегуляторных цитокинов, регулирующих процессы пролиферации, дифференцировки и активации лейкоцитов эозинофильного ряда. Следует признать, что в настоящее время обозначены не все теневые стороны дисбаланса цитокинового каскада в механизмах формирования данного феномена. Углубленное изучение закономерностей нарушений цитокин-рецепторной кооперации иммунокомпетентных клеток и эозинофильных гранулоцитов позволит расширить существующие сегодня представления о патогенезе синдрома эозинофилии при патологических процессах разного генеза и даст

возможность разработать новые подходы к патогенетически оправданной коррекции данного синдрома.

В статье приводятся результаты исследований, поддержанных Советом по грантам при Президенте Российской Федерации для поддержки ведущих научных школ Российской Федерации № НШ-1051.2003.4. Исследование выполнено в рамках федеральной целевой научно-технической программы «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития науки и техники на 2002—2006 гг.» (государственные контракты № 02.442.11.7056 и 02.445.11.7110).

Литература

1. Анаев Э.Х. Эозинофилы и эозинофилии // Пульмонология и аллергология. 2002. № 3. С. 15—18.
2. Беклемишев И.Д. Положительные обратные связи в механизмах иммунного ответа // Иммунология. 1998. № 5. С. 15—20.
3. Белушкина Н.Н., Хасан Хамад Али, Северин С.Е. Молекулярные основы апоптоза // Вопр. биологии, медицины и фармацевт. химии. 1998. № 4. С. 15—23.
4. Бережная Н.М. Интерлейкины и формирование иммунологического ответа при злокачественном росте // Аллергология и иммунология. 2000. Т. 1. № 1. С. 45—61.
5. Бережная Н.М., Чехун В.Ф., Сепиашвили Р.И. Эозинофилы, базофилы и иммуноглобулин Е в противоопухолевой защите // Аллергология и иммунология. 2005. Т. 6. № 1. С. 38—49.
6. Васильева Г.И., Иванова И.А., Тюкавкина С.Ю. Кооперативное взаимодействие моно- и полинуклеарных фагоцитов, опосредованное моно- и нейтрофилокинами // Иммунология. 2000. № 5. С. 11—16.
7. Волкова М.А. Клиническая онкогематология. М.: Медицина, 2001. 572 с.
8. Воробьев А.И. Руководство по гематологии. Т. 1. М., 2002. 280 с.
9. Воробьев А.И., Кременецкая А.М., Лорие Ю.Ю. и др. «Старые» и «новые» опухоли лимфатической системы // Терапевт. арх. 2000. № 7. С. 9—13.
10. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Жданов В.В. Динамическая теория регуляции кроветворения и роль цитокинов в регуляции гемопоэза // Мед. иммунология. 2001. Т. 3. № 4. С. 487—497.
11. Гриншпун Г.Д., Виноградова Ю.Е. Эозинофилы и эозинофилии // Терапевт. арх. 1983. № 10. С. 87—90.
12. Джальчинова В.Б., Чистяков Г.М. Эозинофилы и их роль в патогенезе аллергических заболеваний // Рос. вест. пренатологии и педиатрии. 1999. № 5. С. 42—45.
13. Ешану В.С. Цитокины и их биологические эффекты при некоторых болезнях печени // Клинич. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2004. № 5. С. 11—16.
14. Кашкин К.Е. Цитокины иммунной системы: основные свойства и иммунобиологическая активность // Клинич. лаб. диагностика. 1998. № 11. С. 21—31.
15. Кетлинский С.А. Роль Т-хелперов 1 и 2 в регуляции клеточного и гуморального иммунитета // Иммунология. 2002. № 2. С. 77—79.
16. Комарова Л.С., Зуева Е.Е., Михайлова Н.Б. Опыт определения триптазы эозинофильного катионного белка у пациентов с эозинофилией различного происхождения // Мед. иммунология. 2004. Т. 6. № 3—5. С. 353—354.
17. Литвинова Л.С., Колобовникова Ю.В., Григорьева Е.С. и др. Изменение продукции ИЛ-4 иммунокомпетентными клетками при хроническом описторхозе // Науч. труды I съезда физиологов СНГ. Сочи, Дагомыс, 19—23 сент. 2005 / Под ред. Р.И. Сепиашвили. Т. 2. С. 118—119.
18. Литвинова Л.С., Колобовникова Ю.В., Рязанцева Н.В. Иммунорегуляторная роль интерлейкина-4 при гемобластозах // Материалы междунар. конгр. «Иммунитет и болезни: от теории к терапии». Москва, 3—7 окт. 2005. С. 170.
19. Литвинова М.А. Описторхоз с позиций биологической медицины // Паразитар. болезни. 2003. № 2. С. 32—37.
20. Лозинов А.С., Парфенов А.И., Ручкина И.Н., Екисенина Н.И. Эозинофильный гастроэнтерит // Терапевт. арх. № 2. 1998. С. 77—79.
21. Медуницын Н.В. Цитокины и аллергия, опосредованная IgE // Иммунология. 1993. № 5. С. 11—18.
22. Минеев В.Н., Иванова В.В., Нестерович И.И. Костный мозг и эффекторные клетки при аллергии // Аллергология. 2000. № 5. С. 27—35.
23. Мокеева Р.А., Цветаева Н.В., Семенова Е.А. и др. Патология сердца при идиопатическом гиперэозинофильном синдроме // Терапевт. арх. № 12. 2000. С. 59—62.
24. Озерецковская Н.Н. Органная патология в острой стадии тканевых гельминтозов: роль эозинофилии крови и тканей, иммуноглобулинемии Е, G4 и факторов, индуцирующих иммунный ответ // Мед. паразитология и паразитар. болезни. 2000. № 3. С. 3—6.
25. Озерецковская Н.Н. Органная патология в хронической стадии тканевых гельминтозов: роль эозинофилии крови и тканей, иммуноглобулинемии Е, G4 и факторов, индуцирующих иммунный ответ // Мед. паразитология и паразитар. болезни. 2000. № 4. С. 9—13.
26. Озерецковская Н.Н. Эозинофилия крови и иммуноглобулинемия Е: особенности регуляции при гельминтозах и аллергических болезнях // Мед. паразитология и паразитар. болезни. 1997. № 2. С. 3—7.
27. Основы иммунологии / Под ред. А. Ройта. М.: Мир, 1991. С. 328.
28. Основы иммунологии / Под ред. А.А. Ярилина. М.: Медицина, 1999. 608 с.
29. Пинегин Б.В., Чередеев А.Н., Хаитов Р.М. Оценка иммунной системы человека: сложности и достижения // Вестн. РАМН. 1999. № 5. С. 11—13.
30. Попанев М.П. Апоптоз клеток иммунной системы и его регуляция цитокинами // Иммунология. 2002. № 4. С. 237—243.
31. Самуилов В.И. Программируемая клеточная смерть // Биохимия. 2000. Т. 65. Вып. 8. С. 1032—1041.
32. Семенова Е.Н., Моисеев С.В., Наместникова О.Г. Клинические аспекты гиперэозинофилии // Клинич. медицина. № 2. 2004. С. 28—31.
33. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции // Цитокины и воспаление. 2004. № 2. С. 16—21.
34. Трапезников Н.Н., Поддубная И.В., Артамонов Т.И. Справочник по онкологии. М.: Каппа, 1996. 624 с.

35. Токмалаев А.К. Гельминтозы человека // Рос. мед. журн. 2001. Т. 9. № 16.
36. Тотолян А.А. Роль хемокинов и их рецепторов в иммунорегуляции // Иммунология. 2001. № 5. С. 7—10.
37. Тугуз А.Р., Данилина Д.В., Громова Е.Г. и др. Спонтанная и стимулированная интерлейкином-2 и гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором продукция цитокинов нейтрофильными гранулоцитами здоровых доноров // Иммунология. 2002. № 3. С. 156—158.
38. Фрейдлин И.С., Назаров П.Г. Регуляторные функции провоспалительных цитокинов и острофазных белков // Вестн. РАМН. 1999. № 5. С. 28—32.
39. Фрейдлин И.С. Паракринные и аутокринные механизмы цитокиновой иммунорегуляции // Иммунология. 2001. № 5. С. 4—7.
40. Хаитов Р.М., Игнатъева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. М.: Медицина, 2000. 431 с.
41. Хорошко Н.Д., Моисеева Р.А., Туркина А.Г. и др. Гиперэозинофильный вариант РН-положительного хронического миелолейкоза // Терапевт. арх. 1998. № 7. С. 30—36.
42. Черногорюк Г.Э. Эозинофилия при хроническом описторхозе как фактор риска эрозивно-язвенной патологии желудка и воспалительных заболеваний бронхолегочной системы (клинико-морфологические аспекты): Дис. ... д-ра мед. наук. Томск, 2002. 215 с.
43. Чучалин А.Г. Гиперэозинофилия при заболеваниях органов дыхания // Терапевт. арх. 2003. № 3. С. 5—15.
44. Шиффман Ф.Дж. Патолофизиология крови. СПб., 2000. 446 с.
45. Яковлева В.В., Степанова Т.Ф., Андросова Е.В. и др. Роль содержания лизосомальных катионных белков полиморфно-ядерных лейкоцитов как ответ организма на описторхозную инвазию // Мед. паразитология. 2003. № 3. С. 7—10.
46. Ярилин А.А. Межклеточная кооперация при иммунном ответе // Вестн. РАМН. 1999. № 4. С. 25—29.
47. Ярилин А.А. Симбиотические взаимоотношения клеток иммунной системы // Иммунология. 2001. № 4. С. 16—20.
48. Ярилин А.А. Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и при патологии // Иммунология. 1997. № 5. С. 7—14.
49. Barnes P.J. Differential regulation of human eosinophil IL3, IL5, and GM-CSF receptor alpha-chain expression by cytokines // J. Immunol. 2003. V. 1. № 5. P. 175.
50. Bochner B.S. Systemic activation of basophils and eosinophils: markers and consequences // J. Allergy Clin. Immunol. 2000. V. 5. № 2. P. 292—302.
51. Finkelman F.D., Madden K.B., Cheever A.W. et al. Effects of interleukin 12 on immune responses and host protection in mice infected with intestinal nematode parasites // J. Exp. Med. 1994. V. 156. № 9. P. 1463—1471.
52. Foster P.S., Mould A.W., Yang M. et al. Elemental signals regulating eosinophil accumulation in the lung // Immunol. Rev. 2001. V. 6. № 7. P. 179—181.
53. Hamelmann E., Gelfand E.W. IL 5-induced airway eosinophilia — the key to asthma? // Immunol. Rev. 2001. V. 5. № 2. P. 179—182.
54. Helmbj H. IL18 Regulates intestinal mastocytosis and Th2 cytokine production independently of IFN- γ during trichinella spiralis infection // J. Immunol. 1993. V. 169. P. 2553—2560.
55. Hsu S.M., Xie S.S., Hsu P.L. Interleukin-6, but not interleukin-4, is expressed by Reed-Sternberg cells in Hodgkin's disease with or without histologic features of Castleman's disease // Am. J. Pathol. 1992. V. 141. № 1. P. 129—138.
56. Ishizaka A. The inductive effect of interleukin-4 on IgG-4 and IgE synthesis in human peripheral blood lymphocytes // Hokkaido Igaku Zasshi. 1991. V. 66. № 4. P. 502—509.
57. Kuroda J., Kimura S., Akaogi T. Aggressive natural killer leukemia/lymphoma // Ann. Hematol. 2000. V. 9. № 9. P. 519—520.
58. Lampinen M., Carlson M., Hakansson L.D. Cytokine-regulated accumulation of eosinophils in inflammatory disease // Allergy. 2004. V. 8. № 10. P. 425—430.
59. Mainou-Fowler T., Proctor S.J., Taylor P.R. Interleukin-4 production by peripheral blood lymphocytes in patients with classical Hodgkin lymphoma // Leuk. Res. 2004. V. 28. № 2. P. 159—166.
60. Merz H., Fliedner A., Orscheschek K. et al. Cytokine expression in T-cell lymphomas and Hodgkin's disease. Its possible implication in autocrine or paracrine production as a potential basis for neoplastic growth // Am. J. Pathol. 1991. V. 139. № 5. P. 1173—1180.
61. Mordvinov V.A., Sanderson C.J. Regulation of IL 5 expression // Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz). 2001. V. 5. № 1. P. 345—351.
62. Nagase H., Miyamasu M., Yamaguchi M. et al. Regulation of chemokine receptor expression in eosinophils // Int. Arch. Allergy Immunol. 2001. V. 1. № 10. P. 29—32.
63. Newcom S.R., Ansari A.A., Gu L. Interleukin-4 is an autocrine growth factor secreted by the L-428 Reed-Sternberg cell // Blood. 1992. V. 79. №1. P. 191—197.
64. Ohmiya N., Ustun S., Turgay N. et al. Interleukin (IL) 5 levels and eosinophilia in patients with intestinal parasitic diseases // J. Exp. Med. 1997. V. 172. № 7. P. 1563—1572.
65. Pritchard D.I., Ohta A., Tashiro T. et al. Manipulation of Th1/Th2 balance in vivo by adoptive transfer of antigen-specific Th1 or Th2 cells // Clin. Rev. Allergy Immunol. 1993. V. 15. № 6. P. 45—68.
66. Serrano D., Ghiotto F., Roncella S. et al. The patterns of IL2, IFN-gamma, IL4 and IL5 gene expression in Hodgkin's disease and reactive lymph nodes are similar // Haematologica. 1997. V. 82. № 5. P. 542—549.
67. Steel C., Nutman T. Regulation of IL 5 in onchocerciasis. A critical role for IL 2 // J. Immunol. 1993. V. 150. № 3. P. 5511—5518.
68. Steinke J.W. Interleukin-3, but not granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and interleukin-5, inhibits apoptosis of human basophils through phosphatidylinositol 3-kinase: requirement of NF-kappaB-dependent and -independent pathways // Immunology. 2002. V. 3. № 5. P. 306—309.
69. Sturm D., Menzel J., Gottstein B. et al. Interleukin-5 is the predominant cytokine produced by peripheral blood mononuclear cells in alveolar echinococcosis // Infect. Immun. 1995. V. 63. № 8. P. 1688—1697.
70. Vella A.T., Pearce E.J. CD4⁺ Th2 response induced by Schistosoma mansoni eggs develops rapidly, through an early, transient, Th0-like stage // J. Immunol. 1992. V. 148. P. 2283—2290.

Новицкий В.В., Рязанцева Н.В., Литвинова Л.С. и др. Механизмы нарушения кооперации эозинофилов и иммуноцитов...

Поступила в редакцию 05.04.2006 г.