

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

СИСТЕМА МОНОНУКЛЕАРНЫХ ФАГОЦИТОВ

А.В.Азнаурян, М.З.Бахшиян, А.Л.Торгомян

*Ереванский государственный медицинский университета
им. М.Гераци, кафедра гистологии
375025 Ереван, ул. Корюна, 2*

Ключевые слова: макрофаг, лимфоцит, плазмобласт, иммунный ответ, макрофагальная секреция

М.И.Мечников открыл явление фагоцитоза и развил представления о функциях и значении макрофагов в неспецифической защите организма. К середине XX века в центре внимания оказались гуморальные и клеточные системы иммунитета, в которых макрофагам отводилась вспомогательная роль. Достижения последних лет, однако, заставляют задуматься над тем, насколько широк спектр функций этих клеток. Восприятие макрофага как эволюционирующего потомка одноклеточных организмов, выполняющего простейшие защитные функции, заменяется представлениями о макрофаге "диспетчере", который, благодаря выполнению ряда важных регуляторных функций, занимает ключевые позиции в сложных биологических процессах [11,22-24].

Мононуклеарные фагоциты представляют и морфологически гетерогенную группу клеток мезодермального происхождения. К этой группе клеток относятся моноциты периферической крови и тканевые макрофаги [5,6,29-31]. Моноциты (макрофаги) отличаются высокой фагоцитарной активностью. Это долгоживущие в тканях клетки, обладающие способностью к локальной дифференцировке и к специфическому взаимодействию с лимфоцитами, усиливающему ответ на антиген. Разнообразные продукты этих клеток (монокины) действуют на многие клетки других типов. Моноциты могут содействовать как воспалительному, так и противовоспалительному процессу, обычно это преобладающий элемент в очагах воспаления после первых 8-12ч. Хотя некоторые из наиболее важных функций моноцитов и макрофагов связаны с их взаимодействием с лимфоцитами и фибробластами, они могут также вызывать созревание предшественников лейкоцитов, действовать на систему комплемента, свертывание крови, обмен кининов, служить основными источниками метаболитов арахидоновой кислоты, а также оказывать токсическое действие на опухолевые клетки и микроорганизмы [9,10].

В процессе своего созревания макрофаг проходит следующие этапы: ПСКК-монобласт-промоноцит-моноцит костного мозга-моноцит периферической крови-тканевый

макрофаг [5,6,19–21]. В последние годы показано, что СКК имеет большое сходство с "малым" лимфоцитом, описанным А.А.Максимовым в начале века. Эти клетки характеризуются малыми размерами (6–8 мкм в диаметре), высоким ядерно-цитоплазмным отношением. Как правило, выявляются 1 или 2 ядрышка. Цитоплазма содержит многочисленные свободные рибосомы и полисомы. Других органелл мало, встречаются единичные митохондрии, а комплекс Гольджи и эндоплазматическая сеть практически не выявляются. Стволовые кроветворные клетки, по современным представлениям, являются неоднородной популяцией, содержащей клетки-предшественницы с различной способностью к делению [4,8,26–28]. Стволовая кроветворная клетка имеет мезенхимное происхождение, способна к повторным делениям и дифференцировке в различные зрелые клетки крови. Такая клетка была названа CFU-S- колониеобразующая единица селезенки. Часть CFU-S циркулирует в крови и имеет сходство с малыми лимфоцитами. В культуре костного мозга человека выявлена клетка, весьма сходная с CFU-S, названная CFU-blast. Стволовая кроветворная клетка делится редко. Ее потомки – полипотентные клетки-предшественники лимфоцитопозза (CFU-Ly) и миелопоза (CFU- GEMM). В результате деления CFU-Ly и CFU-GEMM их потомки остаются полипотентными и дифференцируются в один или несколько типов коммитированных унипотентных стволовых клеток, также способных делиться, но дифференцирующихся только в одном направлении.

Моноциты и гранулоциты имеют общую клетку-предшественницу – колониеобразующую единицу гранулоцитов и моноцитов (CFU-GM), образующуюся из полипотентной клетки-предшественницы миелопоза (CFU- GEMM). При развитии моноцитов выделяют две стадии–монобласт и промоноцит [13]. Монобласт имеет 13–15 мкм в диаметре и по строению напоминает недифференцированные бласты. Характерная его особенность–неправильная форма ядра, обусловленная бухтообразными вдавлениями. Ядро нежно-сетчатой структуры, имеет ядрышко. Цитоплазма небольшая, окрашивается по Романовскому в голубой цвет и содержит немногочисленную азурофильную зернистость. Электронно-микроскопически монобласты имеют округлую или овальную форму, плазмолемма негладкая, часто образует небольшие выступы. Ядро довольно крупное, занимает значительную часть цитоплазмы, форма его чаще неправильная. Хроматин ядра распределен диффузно, лишь под ядерной мембраной присутствует узкий плотный слой гетерохроматина. Выявляются 1 или 2 ядрышка.

Цитоплазма содержит многочисленные свободные рибосомы и полисомы, от 3 до 5 округлых или удлинённых митохондрий, обычно расположенных вблизи ядерной выемки. Там же присутствует развитый комплекс Гольджи, состоящий из вакуолярных и везикулярных компонентов. В зоне комплекса Гольджи располагаются мелкие гранулы различной степени зрелости, соответствующие азурофильным гранулам, видимым в световой микроскоп. Формирование азурофильных гранул можно наблюдать в везикулярных компонентах пластинчатого комплекса Гольджи, что свидетельствует о его выраженной секреторной активности.

Последующей стадией дифференцировки монобластов являются промоноциты. Они обычно овальные, ядро почкообразной или бобовидной формы, хроматин в ядре несколько плотнее, чем в монобластах. Цитоплазма характеризуется наличием более многочисленных канальцев зернистой эндоплазматической сети, чем в монобластах. Пластинчатый комплекс Гольджи во многих клетках хорошо развит, в нем можно наблюдать формирование секреторных гранул. Секреторные, или азурофильные, гранулы имеют размеры 0,1–0,5 мкм, внутреннее содержимое гомогенное, отличается высокой электронной плотностью. В цитоплазме промоноцитов присутствуют многочисленные свободные полисомы и рибосомы. Митохондрии округлые или овальные, чаще расположены вблизи ядра. Цитоплазма промоноцитов характеризуется некоторыми ультраструктурными особенностями, позволяющими отличать их от промоноцитов, т.е. от гранулоцитов на ранних стадиях созревания. Количество гранул в промоноцитах значительно меньше, и они гораздо мельче, чем в промиелоцитах. В цитоплазме промоноцитов можно наблюдать пучки фибрилл, отсутствующие в промиелоцитах. Промоноциты после двух последовательных делений превращаются в моноциты [4,8,26–28]. Таким образом, до достижения стадии зрелого моноцита клетки проходят три деления. Все зрелые моноциты покидают костный мозг вскоре после формирования. Примерно двое суток моноциты находятся в кровотоке, затем мигрируют в ткани.

Образование клеток стимулируют гемопозитические факторы роста, дифференцировку контролируют факторы транскрипции. Гемопозитические факторы роста – фактор стволовых клеток (SCF), колониестимулирующие факторы (CSF): колониестимулирующий фактор гранулоцитов (G-CSF) и макрофагов (M-CSF) и интерлейкины.

Факторы транскрипции – связывающиеся с ДНК белки различных семейств, функционирующие с ранних стадий развития и регулирующие экспрессию генов кроветворных клеток.

Моноцитопоз костного мозга можно повысить лишь в 2–4 раза. Клетки вне костного мозга пролиферируют крайне ограниченно. Замещение клеток МФС в тканях осуществляется за счет моноцитов крови [3,12].

Неполные фактические данные о единстве происхождения, структуры и функции макрофагов и их предшественников послужили основанием для объединения всех этих клеток в 1970г. в единую систему мононуклеарных фагоцитов (СМФ) [7]. Классификация клеток этой системы была принята специалистами ВОЗ и опубликована в "Бюллетене ВОЗ" в 1972г. Система приведена ниже [4,8,26–28].

Моноцит – универсальная форма незрелого макрофага, поступающая в кровяное русло из костного мозга, вероятно, сразу же после образования, так как в костном мозге содержится не более 1,5% зрелых моноцитов. Моноциты, в отличие от клеток гранулоцитарного ряда, не созревают в костном мозге, а прямо поступают в кровь. В результате в костном мозге не образуется большого резерва, или "пула", зрелых моноцитов, тогда как содержание зрелых костномозговых гранулоцитов в 100 раз превышает число циркулирующих грануло-

цитов в крови. Относительно небольшая часть моноцитов может дифференцироваться в макрофаги непосредственно в костном мозге под влиянием микроокружения этого органа.

Клетки СМФ	Место их расположения
1. Незрелые клетки (СКК; полипотентная клетка - предшественница (КП) миелопоэза; КП грануломоноцитопоэза; КП моноцитов и макрофагов; монобласт; промоноцит.	Красный костный мозг
2. Моноциты	красный костный мозг, кровь
3. Тканевые и органные макрофаги:	
• рыхлой соединительной ткани	• соединительная ткань
• периферических органов иммунной системы (свободные и фиксированные)	• лимфатические узлы, селезенка, миндалины, пейеровы бляшки, аппендикс
• костного мозга (свободные и фиксированные)	• красный костный мозг
• вилочковой железы	• вилочковая железа (тимус)
• альвеолярные макрофаги	• легкие
• клетки Купфера	• печень
• серозных полостей	• плевра, перикард, перитонеум
• клетки Лангерганса	• кожа
• микроглия	• нервная ткань
• остеокласты	• костная ткань

Моноциты крови в норме составляют не более 8% всех циркулирующих лейкоцитов, что соответствует абсолютному количеству, равному $285-500$ клеток в 1 мм^3 крови у взрослых и $750-800$ клеток в 1 мм^3 у детей.

Зрелые моноциты, циркулирующие в крови, самые крупные форменные элементы крови, размеры их на мазках крови достигают 20 мкм . На ультратонких срезах размеры моноцитов $9-11\text{ мкм}$. Ядерно-цитоплазматическое отношение моноцита равно приблизительно единице, что указывает на некоторое уменьшение ядра по сравнению с предыдущими стадиями развития. Форма ядер варьирует от бобовидной до неправильной с множеством выступов и углублений. Для ядра моноцитов характерно наличие глубоких тяжей хроматина, перемежающихся со светлыми участками [4,8,26-28]. Поверхность клетки относительно гладкая с небольшим числом мелких пальцевидных отростков. На срезах видно несколько овальных или округлых митохондрий. Гранулярная цитоплазматическая сеть присутствует в

небольших количествах, комплекс Гольджи состоит из ряда уплощенных мешочков. По всей клетке рассеяны мелкие пузырьки, на поверхности обнаруживаются выемки или впячивания, представляющие собой вакуоли. Все мембранные элементы менее заметны, чем в макрофагах. В циркулирующих моноцитах относительно мало полирибосом. Азурофильные гранулы являются секреторными, содержимое которых концентрируется в комплексе Гольджи [10,17,18]. На срезе одного моноцита человека может насчитываться 120 азурофильных гранул, а в моноцитах кролика – до 50 гранул. Гранулы имеют округлую или удлинённую форму, внутренняя структура их гомогенная, электронная плотность широко варьирует. Электромикроскопически на ранних стадиях клеток моноцитопоза в азурофильных гранулах выявлена активность ферментов – кислой фосфатазы, пероксидазы, арилсульфатазы, что позволяет отнести эти гранулы к особым лизосомам. В зрелых моноцитах, кроме указанных, наблюдается вторая популяция гранул, которые не обладают активностью кислой фосфатазы и пероксидазы.

Минимальное время пребывания моноцитов в костном мозге составляет 9 ч, среднее время пребывания моноцитов в костном мозге колеблется от 9 до 60 ч. В периферической крови моноциты циркулируют от 48 до 72 ч, затем покидают кровоток и переходят в ткани.

Все моноциты периферического кровяного русла можно разделить на 2 пула: циркулирующие и маргинальные (или пристеночные). Общее количество моноцитов крови взрослого человека приблизительно составляет $81 \cdot 10^6$ клеток, на 1 кг массы, из них на циркулирующие моноциты приходится $18 \cdot 10^6$ клеток, а на пристеночные – $62 \cdot 10^6$. Таким образом, в норме соотношение различных пулов моноцитов составляет 1:3,5. У взрослого человека из крови в ткани уходит $7 \cdot 10^6$ моноцитов в час, или $1,68 \cdot 10^8$ в сутки. Число клеток СМФ в тканях значительно превышает содержание моноцитов в крови, и у человека отношение макрофагов к моноцитам составляет 400:1.

Процесс миграции моноцитов из кровяного русла (в основном за счет пристеночного пула) в ткани имеет постоянный характер. Моноцит, покинувший кровяное русло, не способен к рециркуляции. Суточная порция моноцитов, покидающих кровяное русло, во внесосудистом пуле распределяется следующим образом: 56,4% – в печень; 14,9% – в легкие; 7,6% – в брюшную полость; 21,1% – в другие органы и ткани.

Моноциты, поступившие в соответствующее тканевое микроокружение, дифференцируются в органо- и тканевоспецифичные макрофаги. Жизненный цикл зрелых тканевых макрофагов длится 2–3 мес, а по некоторым данным, даже годы [4,8,26–28].

Между моноцитами и макрофагами обнаружено много количественных различий. Прежде всего эти клетки различаются по относительной ферментативной активности и способности к фагоцитозу. В процессе дифференцировки моноцитов в макрофаги исчезают азурофильные гранулы, содержащие пероксидазу. В результате становятся более заметными лизосомы, содержащие гидролитические ферменты. Макрофаги отличаются от моноцитов также наличием на поверхности большего числа рецепторов для иммуноглобулинов и ком-

племента. Кроме того, в электронном микроскопе поверхность макрофагов представляется более складчатой [9,10].

Складчатость плазмолеммы является общей чертой всех макрофагов, что увеличивает площадь поверхности при активной подвижности. При фаго- и пиноцитозе идет постоянное потребление материала плазматической мембраны, которое компенсируется ее перманентным синтезом. При фагоцитозе большинство поверхностных маркеров утрачивается, но даже после 50% утилизации мембраны происходит ее восстановление.

Особое место среди белков плазматической мембраны занимают актин и миозин, обеспечивающие подвижность мембраны при адгезии, распластывании, фагоцитозе. В мембране найдено множество ферментов: АТФ-аза, 5'-нуклеотидаза, фосфодиэстераза и др. На поверхности мембраны выведены многочисленные рецепторы: рецепторы для Fc-фрагмента иммуноглобулина; С3-фракции комплемента; лимфокинов. В клеточных мембранах локализуются также рецепторы пептидных и гликопептидных гормонов: инсулина, глюкагона, простагландинов, гистамина, серотонина, прогестерона, преднизолона.

Непосредственно с плазматической мембраной связана широкая сеть беспорядочно расположенных актиновых микроволокон. Несколько глубже располагаются параллельные пучки упорядоченных нитей из актина. Микротрубочки отходят от центральной части цитоплазмы и радиально направляются к периферии клетки. Отличительные особенности моноцитов и макрофагов – насыщенность лизосомальными гранулами и высокая активность ферментов [11,22–24].

Присущие макрофагам различных органов типичные структурно-функциональные признаки достигают значительной выраженности в условиях антигенной стимуляции.

Макрофагам различной органной локализации присущи органоспецифические структурно-функциональные особенности, наиболее сильно проявляющиеся в печени и ослабляющиеся последовательно в ряду: макрофаги селезенки, легкого, лимфатических узлов, дермы.

Степень выраженности типичных ультраструктурных признаков макрофагов – активной клеточной поверхности и развитого лизосомального аппарата – убывает в ряду: макрофаги печени, селезенки, легкого, лимфатических узлов, дермы [1,2].

В 1980г. Комитетом ретикулоэндотелиального общества была рекомендована следующая систематизация макрофагов [7]:

1. Резидентные или покоящиеся макрофаги, содержащиеся в различных органах и тканях интактных животных, не стимулированных и не иммунизированных какими-либо химическими или биологическими веществами;
2. Индуцированные макрофаги, образующиеся в результате воздействия веществ, способных вызвать у подопытного животного увеличение числа макрофагов, а иногда сдвиги в их внутриклеточной структуре;
3. Активированные макрофаги, функции которых под влиянием введенных в организм бактерий или продуктов из них значительно усиливаются.

Активированные макрофаги способны разрушать опухолевые клетки, задерживать рост микроорганизмов, не обнаруживающих антигенной общности с бактериями, используемыми для их активирования. Они имеют повышенную тенденцию к фагоцитозу и пиноцитозу, формируют многочисленные псевдоподии, цитоплазма их богата лизосомами и пиноцитозными вакуолями.

Функциональная неоднородность макрофагов оценивается по их акцепторным и эффекторным функциям. К акцепторным функциям макрофагов относится их способность распознавать объекты эндоцитоза, а также воспринимать лимфокины, гормоны, нейромедиаторы, простагландины и многие другие факторы. Эффекторные функции макрофагов можно сгруппировать в секреторную, бактерио- и цитотоксическую, а, также вспомогательную функцию в специфических иммунных реакциях [17,18].

Указанные функции макрофагов обеспечиваются благодаря наличию в них сложного рецепторного комплекса на плазмолемме развитого внутриклеточного лизосомального аппарата и особенностям строения цитоскелета клеток. Как морфологические, так и функциональные характеристики макрофагов зависят от места расположения их в органах и тканях организма. Наиболее общей функциональной особенностью макрофагов является их способность к прилипанию и расплыванию на поверхности стекла или пластика, пиноцитозу и фагоцитозу.

В процессе эволюции макрофаги у млекопитающих, помимо фагоцитоза, приобрели целый ряд новых свойств, позволивших им участвовать в регуляции активности различных популяций лимфоцитов и тем самым влиять на иммунные реакции. Макрофаги следует рассматривать как центральное звено эволюции иммунной системы, связующее неспецифические защитные реакции с механизмами специфического иммунитета [11,22–24]. Таким образом, фагоцитоз – не просто уничтожение чужеродного объекта, но и представление антигена для запуска цепи иммунных реакций, приводящих к формированию иммунитета. Функция фагоцитоза является центральной, поскольку она запускает секрецию обширного круга биологически активных веществ широкого спектра действия, в том числе медиаторов иммунного ответа, реакции воспаления, а также обеспечивает процессинг и представление антигена [3,15].

Система макрофагов – один из главных защитных механизмов не только естественной резистентности (видового иммунитета), но и приобретенного иммунитета. Подвергая процессингу антиген и представляя его другим иммунокомпетентным клеткам, макрофаги индуцируют синтез специфических антител и клеток иммунной памяти. Синтезированные антитела, взаимодействуя с данным антигеном, делают его более доступным и для системы комплемента, и для самих макрофагов. Их фагоцитоз становится более эффективным, антигенспецифичным (активность стимулируется антигенами против определенного вида возбудителей), и видовой иммунитет дополняется приобретенным [3,15].

Схема кооперативного воздействия макрофагов, Т- и В-лимфоцитов в выдаче иммунного ответа может быть представлена следующим образом:

Исходным этапом является поглощение антигена, обработка антигена внутри фагосом макрофагов лизосомальными ферментами.

Процессинг антигена – макрофаг, захватывая чужеродный агент параллельно с осуществлением киллинга и разделения на части этого агента, продуцирует цитокины (IL-1). Пептидные фрагменты антигена внутри макрофагов попадают в вакуоли, а в других вакуолях идет синтез молекул МНС-II. Затем молекулы сливаются и образуются комплексы чужеродных пептидов со "своим" (подобным) HLA-II. Для образования комплексов необходимо наличие сходства (комплементарности) между антигенным пептидом и молекулой МНС-II. Описаны случаи, когда нет возможных комплементарных вариантов между антигенным пептидом и молекулой HLA-II (некоторые штаммы палочки Коха), что приводит к отсутствию специфического иммунного ответа на такие антигены.

МНС-антигены гистосовместимости I или II классов (МСН-I, МНС-II). У человека МСН также называют HLA (human leukocyte's antigens). МНС – это гликопротеиды с расшифрованной структурой, вмонтированные в мембраны почти исключительно иммунокомпетентных клеток (моноциты, макрофаги, В-лимфоциты, часть Т-лимфоцитов), на других же клетках молекулы HLA-II могут появляться под действием определенных цитокинов (γ-интерферон), но как правило молекулы HLA-II в большинстве случаев отсутствуют на мембранах других клеток. HLA-I ответственен за распознавание своего и чужого (отторжение трансплантата), а HLA-II участвует в презентации антигенов [16].

Для активации Т-клеток антиген должен быть представлен в виде коротких пептидов, в то время как антитела и В-клетки (рецепторы которых тоже антитела) распознают структуру поверхностного детерминанта нативного антигена. Функцию процессинга и представления антигена выполняют активированные макрофаги, В-клетки, дендритные клетки селезенки, а также эпителиальные, эндотелиальные клетки, астроциты, клетки Лангерганса кожи и купферовские клетки печени. Поэтому они получили название антигенпрезентирующих клеток, А-клеток [3,15].

В современном представлении главными антиген-презентирующими клетками (АРС) считаются дендритные клетки. Они имеют общего предшественника с макрофагами. Также к АРС относятся белые отростковые эпидермоциты (клетки Лангерганса), лангергансоподобные клетки в лимфоидной ткани, у которых тоже есть общий предшественник с макрофагами. Ряд научных данных указывает на вероятность дифференцировки этих клеток из моноцитов непосредственно в тканях. Однако данные некоторых авторов свидетельствуют о наличии дендритных клеток в кровяном русле с последующим заселением этих клеток в ткани. Последняя точка зрения отражает мнение, что каждая дендритная клетка (ДК) проходит собственный жизненный цикл. После проникновения в ткани (сначала в нелимфоидные) ДК обладает фагоцитарной активностью. Под влиянием определенных цитокинов ДК теряет способность к фагоцитозу и изменяет поверхностный фенотип – появляются молекулы гистосовместимости 1 и 2 классов в большом количестве, осуществляется презентация антигенов в любом комплексе как с HLA-I, так и с HLA-II. Также идет секреция цитокинов.

Функцию презентации антигенов могут также выполнять и В-лимфоциты, но круг антигенов в данном случае достаточно узок. В основном это бактериальные токсины, антигены углеводной природы. Конечный результат этого сложного процесса зависит именно от ранних этапов – от продукции определенных цитокинов, работы APC, наличия костимулирующих молекул [17].

Таким образом, образование комплекса белок МНС-II + антигенный пептид происходит внутри клетки, куда антиген попадает в результате рецепторопосредованного эндоцитоза и где он подвергается процессингу, а представление процессированного антигена – белками МНС-II кл. на мембране А-клетки (макрофага) [3,16]. При этом около 80% захваченного А-клеткой количества антигена переваривается в фаголизосомах, а остальные 15–20% подвергаются процессингу [11,22–24].

При узнавании Т-хелпером процессированного антигена с помощью собственного белка МНС-I кл. и активировании Т-хелпера синтезируются факторы роста, дифференцировки для В-клеток и других Т-клеток [3,15]. Распознавание антигена осуществляется с помощью Т-клеточного рецептора (TCR) или с помощью В-клеточного рецептора (BCR- или рецептор иммуноглобулиновой природы).

Т-лимфоциты имеют TCR на мембране, который состоит в большинстве случаев из α - и β -цепей (5% всех TCR приходится на гетеродимеры гамма-дельта). Для каждого специфического антигена существует соответствующий комплементарный рецептор. Для этого в организме существует механизм рециркуляции лимфоцитов, который повышает вероятность встречи TCR с комплементарным антигеном. После встречи (в лимфоузлах, селезенке и т.д.) в месте контакта TCR с антигеном начинается иммунный ответ [16].

В результате непосредственного клеточного контакта образуются агрегаты клеток, напоминающие гроздья: в центре находится 1–2 макрофага, а их окружают 8 и более Т-лимфоцитов. Результатом таких контактов является пролиферация Т-клеток. Если нет непосредственного контакта Т-лимфоцитов и макрофагов, но при этом синтезируется комплекс иммуноген-антиген, то эффект будет такой же [11,22–24]. Распознавание антигенного комплекса происходит при взаимодействии с костимулирующими молекулами. У Т-хелперов TCR распознает антиген, а CD₄ распознает HLA-II. В этом случае CD₄ выполняет функцию костимулирующей молекулы, необходимой для распознавания чужеродного антигена в комплексе с собственным МНС-II. В мембране Т-лимфоцитов активируется еще одна важная костимулирующая молекула – CD₃ (пан-Т-клеточный антиген), передающая сигнал с мембраны клетки к ее ядру. В ядре Т-лимфоцита активируются определенные гены, дающие способность Т-лимфоциту продуцировать определенные цитокины (лимфокины) [16]. В момент распознавания антигена макрофагами выделяются монокины (стимулирующие пролиферацию лимфоцитов и их созревание) и интерлейкин-1–белок с молекулярной массой 12–18 кДа. Стимулируя дифференцировку В-лимфоцитов в иммуноглобулин-секретирующие клетки [11], он дает сигнал активации Т-лимфоцита, который начинает продуцировать интерлейкин-2; параллельно повышается экспрессия рецепторов для IL-2 (как под действием

IL-1, так и аутокринно под действием IL-2) на мембране Т-лимфоцитов, что позволяет включиться в пролиферацию большому числу Т-лимфоцитов. Таким образом, идет клональная экспансия Т-лимфоцитов (увеличение доли лимфоцитов, способных распознавать данный конкретный антиген). Дальнейшее развитие иммунного ответа может идти по двум направлениям с преобладанием клеточного или гуморального ответа [16].

Антиген распознается и В-клетками, которые несут процессированный антиген и активируются, что проявляется синтезом и экспрессией на мембране различных рецепторов к интерлейкинам – факторам активации и роста.

Активированные В-лимфоциты размножаются и дифференцируются в антителообразующие клетки и клетки-памяти [3,15]. С помощью антител осуществляется антибактериальная специфическая иммунная защита: IgA – на слизистых оболочках, IgM – в кровяном русле, IgG – в ткани, крови. Противовирусная гуморальная специфическая иммунная защита осуществляется с помощью IgA (препятствует адгезии вирусов к слизистым оболочкам), а также IgM и IgG (нейтрализуют внеклеточно расположенные вирусы). Клетки-памяти – специальные клетки для сохранения информации об антигене, они есть как среди Т- так и В-лимфоцитов. При встрече с антигеном, распознанным заранее, для активации иммунной системы нужна гораздо меньшая его доза, а сам специфический иммунный ответ протекает более выражено [16].

Антитела связываются с антигеном и, таким образом, маркируют его для узнавания другими компонентами иммунной системы. Антитела сами не разрушают бактерии, взаимодействуя с ними, они делают их более доступными для фагоцитоза. Выбрасываемые фагоцитами бактериальные антигены связываются с антителами, образуя циркулирующие иммунные комплексы [3,15]. Таким образом, антитела, не оказывая антибактериального действия, выполняют вспомогательную функцию фагоцитам путем взаимодействия с антигеном и со специфичным рецептором для константной части на поверхности фагоцита, а также способны активировать систему комплемента по классическому пути, которая сама может уничтожить бактерию. Продукты ее активации являются опсонинами, что повышает эффективность фагоцитоза [16]. При этом повышается активность других макрофагов. Феномен иммунного прилипания повышает активность макрофагов. Макрофаги, синтезируя отдельные компоненты системы комплемента, усиливают его активность. Происходит замыкание связи между системами макрофагов и комплемента. Чужеродные вирусные антигены активируют систему интерферонов. Включается и главная система гистосовместимости, ее 3-й локус, отвечающий за синтез некоторых компонентов системы комплемента. При участии белков МНС-I Т-киллером представляются чужеродные вирусные, бактериальные и другие антигены. Т-киллеры распознают эти комплексы, атакуют и разрушают инфицированные чужеродными агентами клетки.

Таким образом в формирование иммунного ответа включаются все звенья иммунной системы: система макрофагов, Т- и В-лимфоцитов, комплемента, интерферонов и главная система гистосовместимости [3,15].

Биохимическая природа	Факторы, секретируемые макрофагами
Белки и пептиды	Ферменты Нейтральные пептиды; активатор плазминогена; цитолитическая протеиназа; липаза липопротеина; кислые гидролазы; лизоцим; эластаза; коллагеназа; аргиназа; фосфатазы
	Белки плазмы α_2-макроглобулин; фибронектин; транскобаламин II; аполипопротеин E; белки коагуляции; компоненты комплемента (C₁; C₂; C₃; C₄; C₅; пропердин; факторы В, Д); тканевой тромбопластин; факторы V; VII; IX; X
	Факторы, регулирующие активность окружающих клеток интерлейкин-1 (эндогенный пироген); интерфероны; колониестимулирующие факторы; фактор, сходный с эритропоэтином; фактор, обеспечивающий пролиферацию фибробластов, эндотелиальных клеток; фактор, ингибирующий пролиферацию опухолевых клеток
Низкомолекулярные соединения	Реактивные метаболиты кислорода надоксидный радикал; перекись водорода
	Биоактивные липиды простагландин E₂; лейкотриен C; 6-кетопростагландин; тромбоксан B₂; F₁₀
	Метаболиты нуклеотидов цАМФ; урацил; тимидин; мочевая кислота

Клеточная специфическая (антибактериальная) иммунная защита осуществляется с помощью индукции иммунного воспаления, в котором активированные макрофаги играют ведущую роль в очищении организма от чужеродных агентов [16].

Макрофаг является активносекретирующей клеткой – 15% от всего белкового синтеза клетки связано с продукцией различных факторов. Установлено, что мононуклеарные фагоциты *in vitro* и *in vivo* выделяют не менее 54 факторов, которые можно разделить на несколько групп [5,6,19–21].

Синтез большинства продуктов продуцируемых макрофагами, регулируется липополисахаридами (ЛПС), фагоцитируемыми частицами, лимфокинами, ТФА, агрегированными иммуноглобулинами, комплексами антиген–антитело, ионофором [9,10].

Большую группу факторов, составляют белки, необходимые для поддержания гомеостаза в организме. Активированными макрофагами синтезируется активатор плазминогена и пирогены, которые являются составной частью воспалительной реакции. Коллагеназа и

эластаза вовлекаются в процесс коллагенообразования в очаге повреждения, таким образом опосредуют влияние макрофагов на элементы соединительной ткани [5,6,19-21].

Макрофаги синтезируют различные компоненты комплемента: C_1 ; C_2 ; C_3 ; C_4 ; C_5 , фактор В, фактор Д, пропердин, инактиватор C_{3b} , β_{1n} . Их продуцирование макрофагами обеспечивает локальный синтез белков комплемента в воспалительных экссудатах. Влияние растворимых продуктов моноцитов на другие клетки во многих случаях может быть обусловлено прямым участием этих белков комплемента. Особенно сильно лимфокины и стимуляторы фагоцитоза действуют на синтез и секрецию компонентов C_2 и C_4 . Действующий через H_2 -рецептор гистамин подавляет синтез макрофагами гемолитически активного и неактивного C_5 и его одноцепочечного предшественника.

Макрофаги продуцируют также растворимые белки (монокины), в том числе фактор, активирующий лимфоциты (ЛАФ), называемый также интерлейкином-1; лейкоцитарный пироген, а также фактор, активирующий фибробласты и пролиферацию клеток гладких мышц. Все эти факторы имеют молекулярную массу 15 кДа и, возможно, идентичны. К другим монокинам относятся, по меньшей мере, одна из форм интерферона, факторы, стимулирующие пролиферацию клеток капилляров; факторы, влияющие на образование колоний гранулоцитов, эритроцитов, макрофагов и мегакариоцитов на одном или нескольких уровнях и отличные от ЛАФ и фактора роста Т-клеток, фактор дифференцировки В-клеток, белки, убивающие опухолевые клетки; белок с массой 50 кДа , супрессирующий Т- и В-клетки, и связанные с ним супрессорные факторы. Моноциты также продуцируют факторы, регулирующие синтез белков в других клетках, например, коллагеназы в синовиальных клетках или сывороточного амилоида - А в гепатоцитах.

Макрофаги продуцируют большое количество биологически активных липидов: простагландин $\text{ПГ-}E_2$, тромбоксан A_2 , лейкотриены В и С, а также ряд моногидроксизйкозатетраеновых кислот (5-ГЭТЕ и 15-ГЭТЕ). Образование $\text{ПГ-}E_2$ тромбоксанов и лейкотриенов происходит в макрофагах гораздо интенсивнее, чем в нейтрофилах и лейкоцитах. $\text{ПГ-}E_2$ угнетает цитотоксический эффект макрофагов и нейтрофилов, пролиферацию лимфоцитов, образование лимфокинов, опосредуемый лимфоцитами цитотоксический эффект, индукцию интерфероном "природных киллеров", а также образование фактора, стимулирующего образование колоний макрофагов и полиморфноядерных лейкоцитов. $\text{ПГ-}E_2$ является эндогенным регулятором синтеза белков, влияющим на образование интерферона, коллагеназы и колониестимулирующих факторов.

Макрофаги способны регулировать липидный обмен, выделяя липопротеинлипазы, разлагающие липопротеины низкой плотности. Наличие этого фермента представляет интерес в связи с атеросклерозом, поскольку макрофаги, находящиеся в стенках кровеносных сосудов, способны поглощать там значительное количество липидов. Липопротеин-липаза может превращать хиломикроны и белки, богатые триацилглицеролами, в низкомолекулярные продукты, способные проходить через стенку артерий.

Способность макрофагов убивать микроорганизмы и опухолевые клетки обеспечивается продукцией надпероксида, пероксида водорода и гидроксильных радикалов – соединений, присутствие которых необходимо для уничтожения чужеродных микроорганизмов.

Набор протеолитических ферментов макрофагов включает присутствие нейтральных и кислых протеиназ (активность которых низкая). Макрофаги способны регулировать количество своих ферментов, например, в процессе дифференцировки макрофагов в присутствии активаторов резко возрастает секреция эластазы, коллагеназы и активатора плазминогена. Напротив, лизоцим, содержащийся только в моноцитах и нейтрофилах, секретируется лишь покоящимися макрофагами, причем скорость секреции при индукции клеток не увеличивается. Синтез коллагеназы индуцируется простагландинами Е путем увеличения внутриклеточной концентрации сАМФ.

Одним из ферментов, относительно характерных для макрофагов (хотя и не только для них), является ангиотензин-конвертаза (АКФ). Это гликопротеин, катализирующий реакцию превращения ангиотензина I (АГ-1) в ангиотензин II (АГ-2), а также реакцию инактивации брадикинина; АКФ является нормальным компонентом сыворотки, но при различных хронических гранулематозных заболеваниях его количество резко возрастает. В опытах с каптоприлом было показано, что АГ-II – основной продукт активности ангиотензин-конвертазы участвует в воспалительном ответе.

Моноциты обладают низким базальным уровнем противосвертывающей активности (ПСА), повышающимся в присутствии стимулированных лимфоцитов. После обработки смеси моноцитов с лимфоцитами различными агентами противосвертывающая активность повышается в несколько раз. Такое повышение обусловлено взаимодействием моноцитов с лимфоцитами, но прежде всего данный эффект проявляется на поверхности моноцитов. Ранним и характерным признаком гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ), пролиферативного гломерулонефрита и локализованной и генерализованной реакции Швармана является отложение фибрина. Некоторые особые проявления реакции ГЗТ практически отсутствуют у лиц с наследственной афибриногенемией, а также после антикоагуляционной терапии гепарином или варфарином. Предполагается, что локальное отложение фибрина может играть основную роль в иммобилизации макрофагов продуктами жизнедеятельности лимфоцитов и реакции исчезновения макрофагов. На макрофагах имеются рецепторы фибрина и продуктов деградации фибриногена, способствующие более тесному взаимодействию клеток с продуктами свертывания.

Макрофаги продуцируют также заметное количество фибронектина-димерного белка с молекулярной массой 440 кДа, присутствующего также в плазме и синтезирующегося тучными клетками и фибробластами. Фибронектин участвует в клеточной адгезии, расплывании и движении клеток, а также влияет на различные типы фагоцитарных реакций. Он содержит центры связывания коллагена и клеток, локализованные в разных доменах. Фибронектин макрофагов обладает значительной хемотаксической активностью для фибробластов, что может играть определенную роль при восстановлении поврежденных тканей.

Многие эффекты фибронектина осуществляются частично деградированным белком. Макрофаги содержат также рецепторы инсулина и глюкокортикоидов [9,10].

Интерферон обладает иммуномодулирующими свойствами, оказывает противоопухолевое действие за счет усиления активности естественных киллеров; увеличивает фагоцитоз макрофагами чужеродных частиц; стимулирует освобождение ППЕ макрофагами; угнетает клеточный и гуморальный иммунный ответы, а также подавляет процесс созревания моноцитов в макрофаги и пролиферативную активность стволовых кроветворных клеток [5,6,19-21]. Таким образом, интерфероны – белки, подавляющие репликацию вирусов в клетках. Различают α -интерферон (лейкоцитарный); β -интерферон (фибробластный) и γ -интерферон (иммунный); γ -интерферон выделяется Т-киллерами, макрофагами, как цитокин [9].

Интерлейкин-1 – фактор, активирующий лимфоциты, эндогенный пироген, эндогенный лейкоцитарный медиатор, фактор мононуклеарных клеток. Белок с молекулярной массой 14-17 кДа синтезируется моноцитами, макрофагами (монокин), функционирует как кофактор для роста и созревания Т- и В-клеток и активирует Т- и В-клетки и натуральные киллеры; вызывает хемотаксис нейтрофилов, макрофагов и лимфоцитов, пирогенную реакцию и усиленный катаболизм.

Миеломоноцитарной линией клеток (а также активированными Т-клетками) синтезируется интерлейкин-3 – фактор, стимулирующий рост колоний активированных клеток. Фактор роста тучных клеток стимулирует рост полипотентной стволовой клетки и их потомков, а также "дыхательную вспышку" фагоцитирующих клеток [9,10].

ՄՈՆՈՆՈՒԿԼԵԱՐ ՖԱԳՈՑԻՏՆԵՐԻ ՀԱՄԱԿԱՐԳ

Ա.Վ.Ազնաուրյան, Մ.Զ.Բախշինյան, Ա.Լ.Թորգոմյան

Ներկայացված է լայնածավալ, մորֆոլոգիապես հետերոգեն բջիջների խումբ, որն ունի մեզոդերմալ ծագում՝ զարգանում է պոլիպոտենտ բջիջ՝ միելոպոնեզի նախորդից (CFU-GEMM) միացված է մոնոնուկլեար ֆագոցիտների համակարգի մեջ:

Դիտվում է այդ համակարգի բջիջների ծագումը, բաշխումն օրգաններում, հյուսվածքներում, գերկառուցվածքը, նրանց մասնակցությունը իմուն ռեակցիաներում, նրանց կողմից կատարած տարբեր նյութերի սեկրեցիան, որոնք ապրում են շրջապատի բջիջների, ամբողջական օրգանիզմի վրա:

A SYSTEM OF MONONUCLEAR PHAGOCYTES

A.V.Aznauryan, M.Z.Bakhshinyan, A.L.Torgomyan

It is presented a large widely-distributed and morphologically heterogeneous group of cells which have a mesodermal origin and develop from polypotent cells – CFU-GEMM and all these cells are united in an entity system of mononuclear phagocytes.

The development, distribution in various organs and tissues, ultrastructure of cells of the given system, their participation in immune reactions, secretion of different agents which have an influence upon the surrounding cells and organism as a whole are discussed.

ЛИТЕРАТУРА

1. Азнаурян А.В., Бахшиян М.З. Реактивность клеток СМФ в аутоиммунном организме. III Закавказская конф. морфологов. Ереван, 1982.
2. Бахшиян М.З. Успехи современной биологии М., 1982.
3. Петров Р.В. Иммунология. М., 1983.
4. Маянский Д.Н. Клетки Купфера и система мононуклеарных фагоцитов. Новосибирск, 1981.
5. Каулен Д.Р., Санин А.В. В кн.: Итоги науки и техники. М., 1982.
6. Козлов В.А., Громыкина Н.Ю. В кн.: Итоги науки и техники. М., 1984.
7. Фрейдлин И.С. Система мононуклеарных фагоцитов. М., 1984.
8. Зуфаров К.А., Тухтаев К.Р. Органы иммунной системы: структурные и функциональные аспекты. Ташкент, 1987.
9. Паркер Ч.В. В кн.: Иммунология. М., 1989.
10. Плейффер Дж. Наглядная иммунология. М., 1996.
11. Болотников И.А., Иноземцева Л.И. В кн.: Вопр. иммунологии и гематологии. Петрозаводск, 1990.
12. Ледванов М.Ю., Киричук В.Ф. Введение в клиническую иммунологию. М., 1996.
13. Бойчук Н.В. и др. Гистология. Киев, 1997.
14. Покровский В.И., Поздеев О.К. Медицинская микробиология. М., 1996.
15. Коротяев А.И., Бабичев С.А. Медицинская микробиология, иммунология и вирусология. М., 1998.
16. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Иммунодефициты: диагностика и иммунотерапия ГНЦ. М., 2000.
17. Allison A.C. The mononuclear phagocyte. Blackwell - London, 1970.
18. Jan Carr The macrophage: a review of ultrastructure and function, N.Y., 1973.
19. Lee S.H.S., Epstein L.B. Cell. Immunol., 1980.
20. Lord B.I., Wright E.G. Blood Cells, 1980.
21. Pelus L.M., Broxmeyer H.E., Moore M.A.S. Cell and Tissue Kinet., 1981.
22. Allen P.M., Unanue E.R. Antigen processing and presentation by macrophages, Amer.I. Anat., 1984.
23. Baggiolini M. et al. Immunology, 1982.
24. Dereski W., Petty H.R. Immunology, 1985.
25. Nathan C.F. Mechanisms of macrophage antimicrobial activity. N.Y., 1983.
26. Bowers W.E. et al. Microenviron. Lymphoid System. New York-London, 1985.
27. Fevrier M. Comp. Immunol. Microbiol. and Infect. Diseases, N.Y., 1985.
28. Serti K. et al. J. Exp. Med., 1986.

