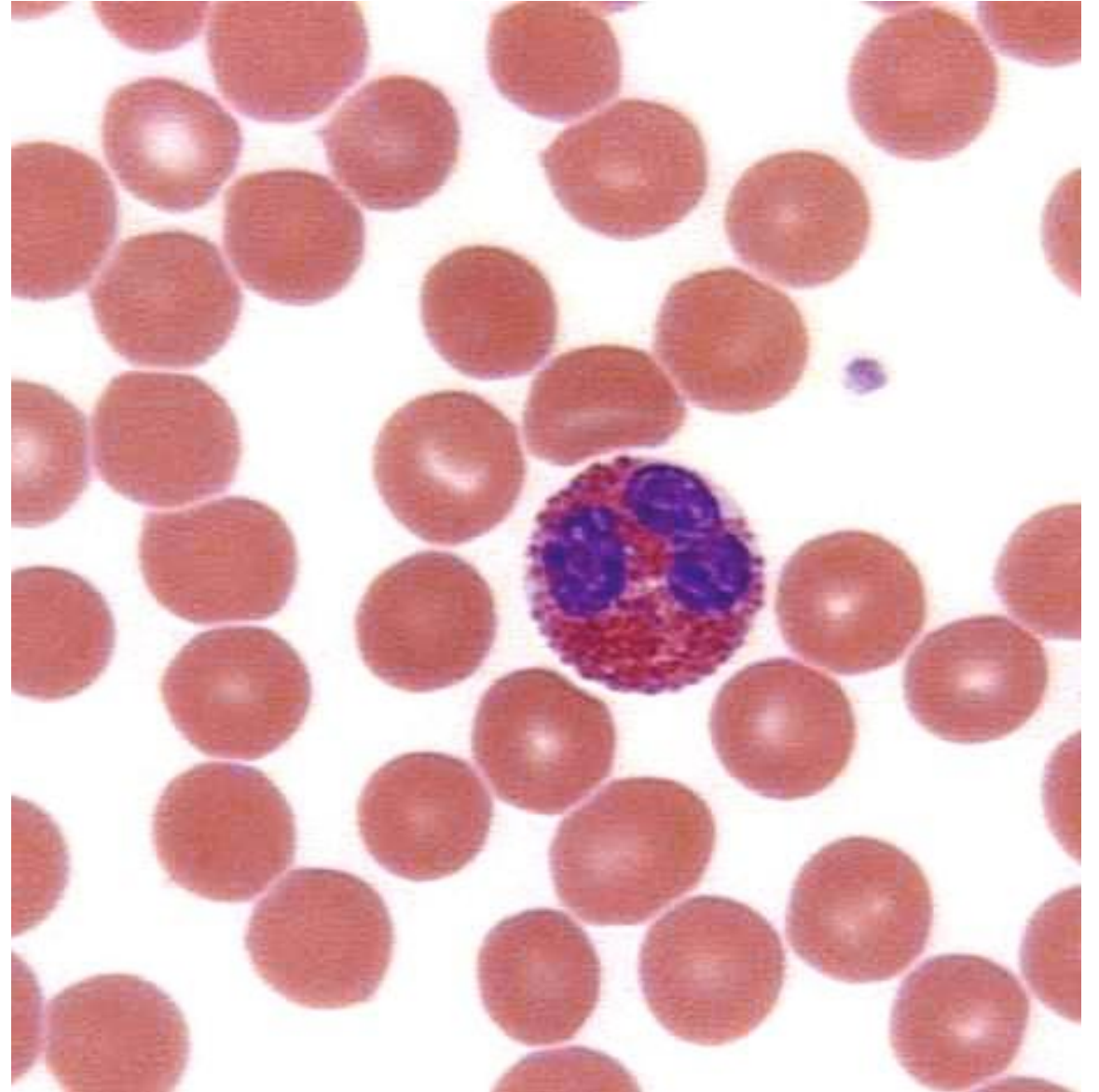
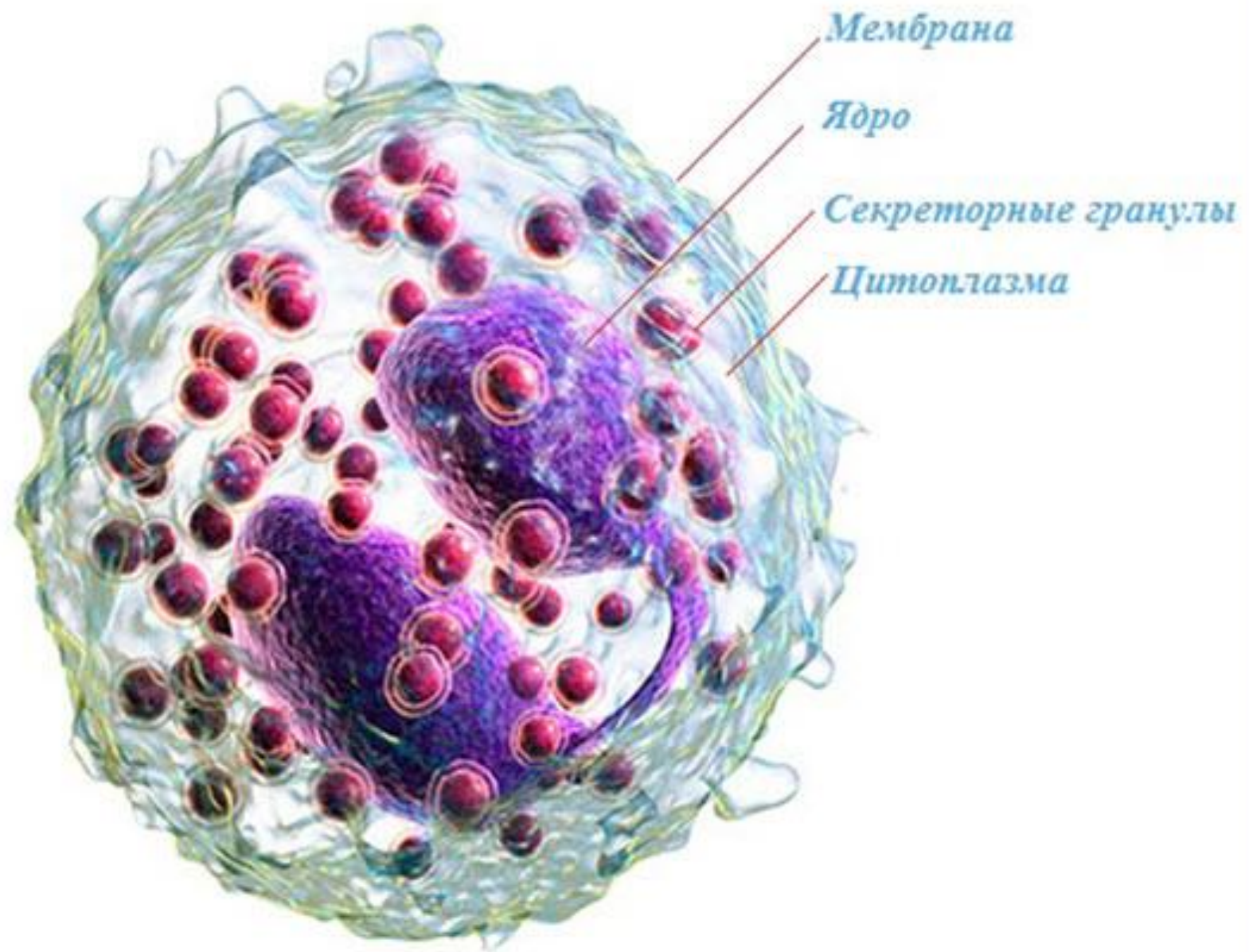


**Эозинофилы.
Базофилы. Тучные
клетки**

Эозинофилы

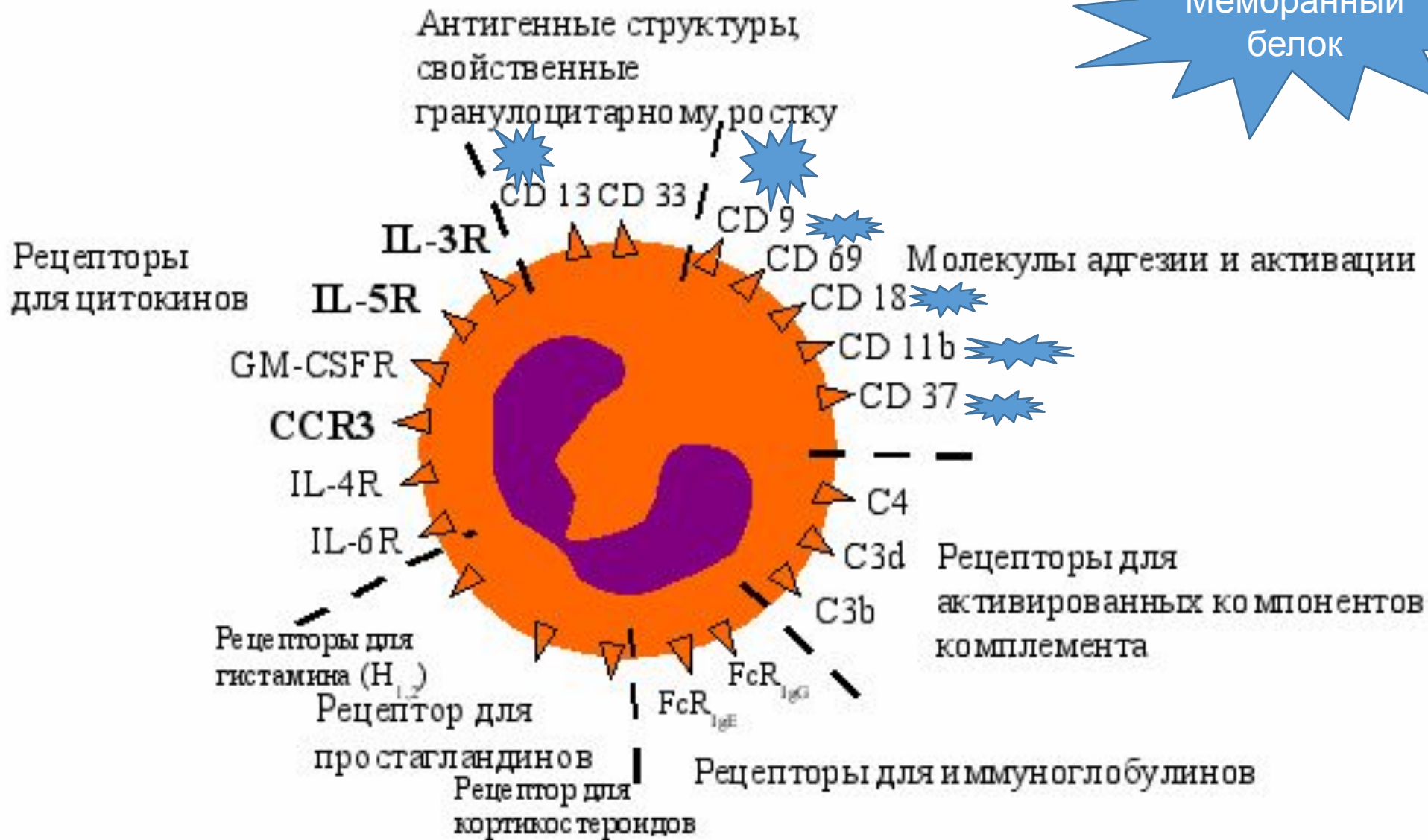
Подвижные, высоко дифференцированные клетки, 12—15 мкм в диаметре, имеют характерное двудольчатое ядро, развитый аппарат Гольджи и крупные (до 1мкм) эозинофильные гранулы.

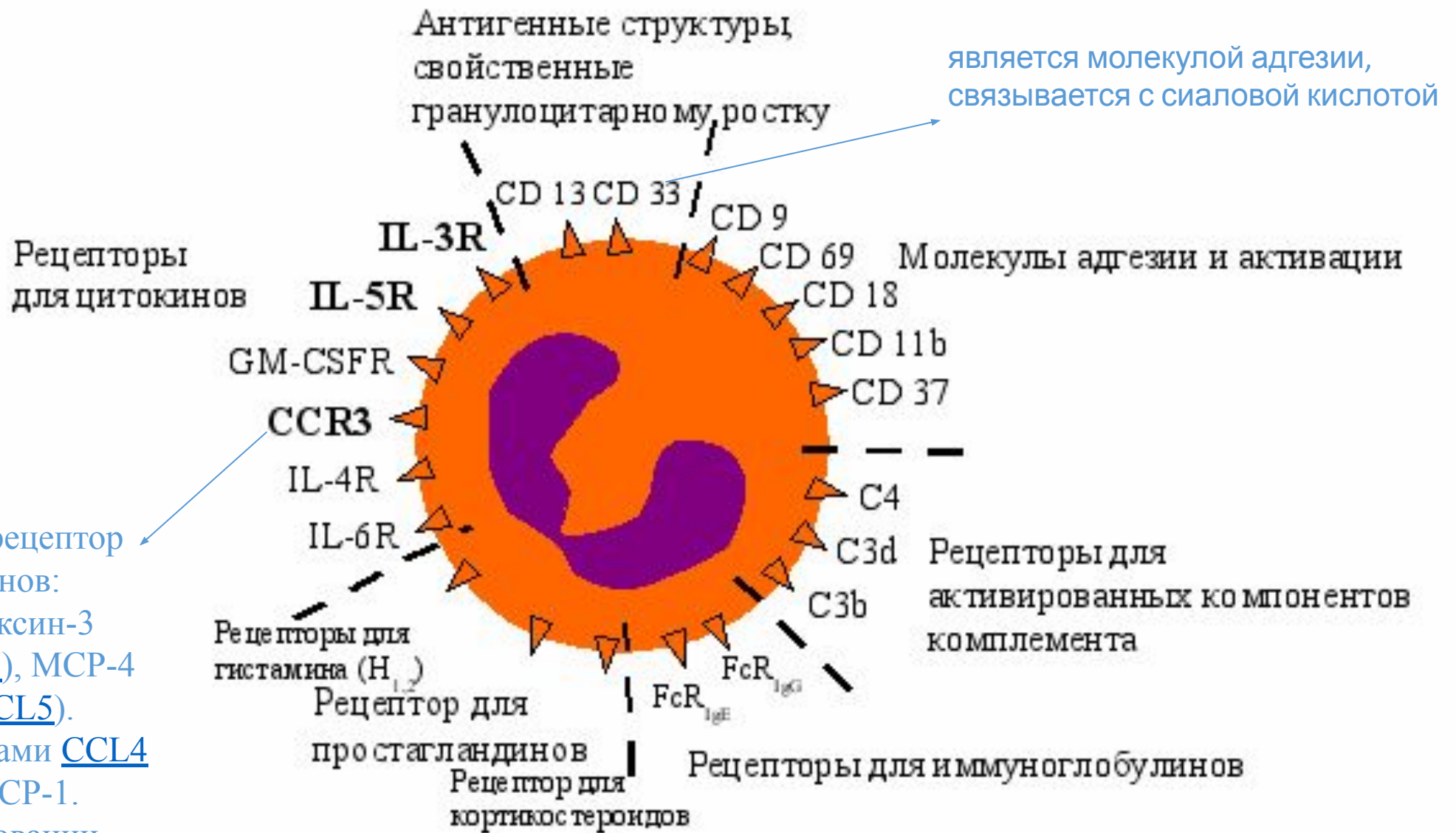




Эозинофил

Мембранный белок





Это высокоаффинный рецептор для следующих хемокинов: эотаксин ([CCL11](#)), эотаксин-3 ([CCL26](#)), MCP-3 ([CCL7](#)), MCP-4 ([CCL13](#)) и RANTES ([CCL5](#)). Связывается с хемокинами [CCL4](#) (MIP-1 бета) и [CCL2](#) MCP-1. Участвует в аккумуляции эозинофилов, базофилов. Может служить ко-рецептором вируса HIV-1 наряду с [CD4](#).

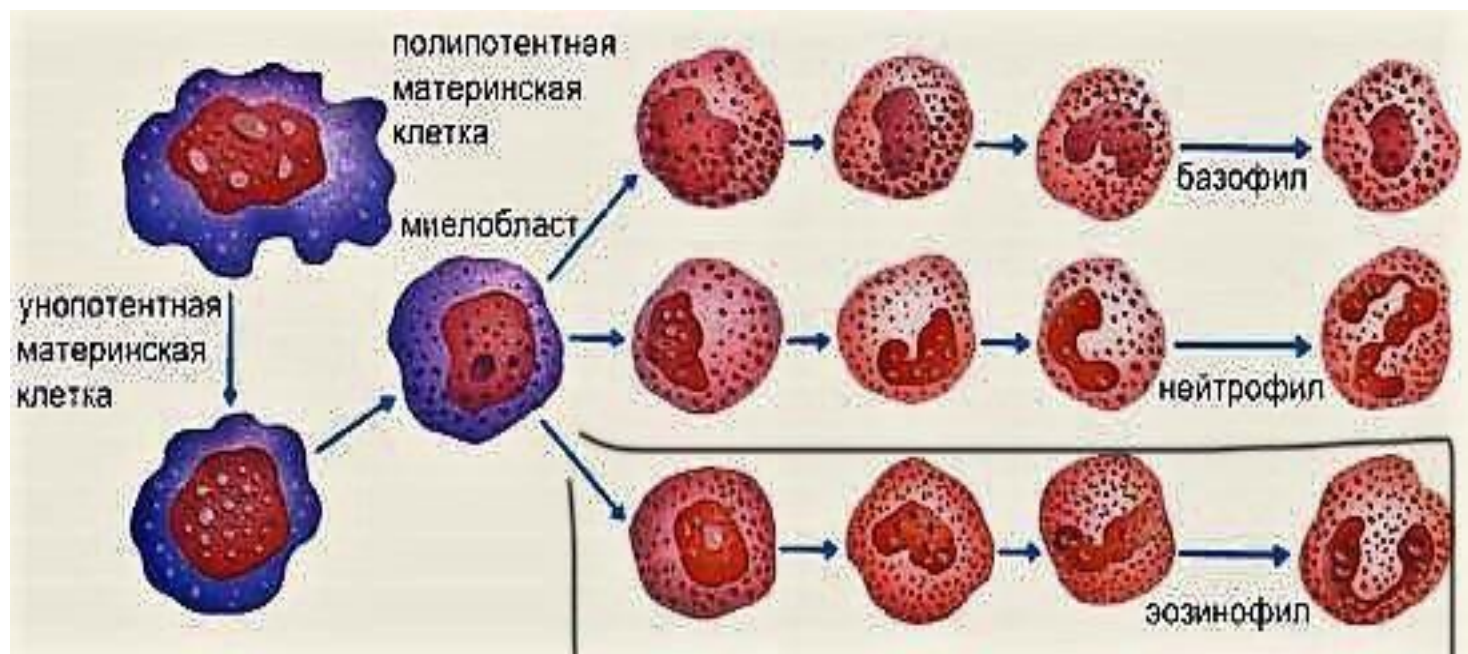
Участвует во многих клеточных процессах, включая дифференцировку, адгезию и передачу сигнала

Маркёр активации клеток гемопоэтической линии развития.



Стимулирует рост и дифференцировку эозинофилов. В комбинации с эритропоэтином (ЕРО) участвует в дифференцировке эритроцитов.

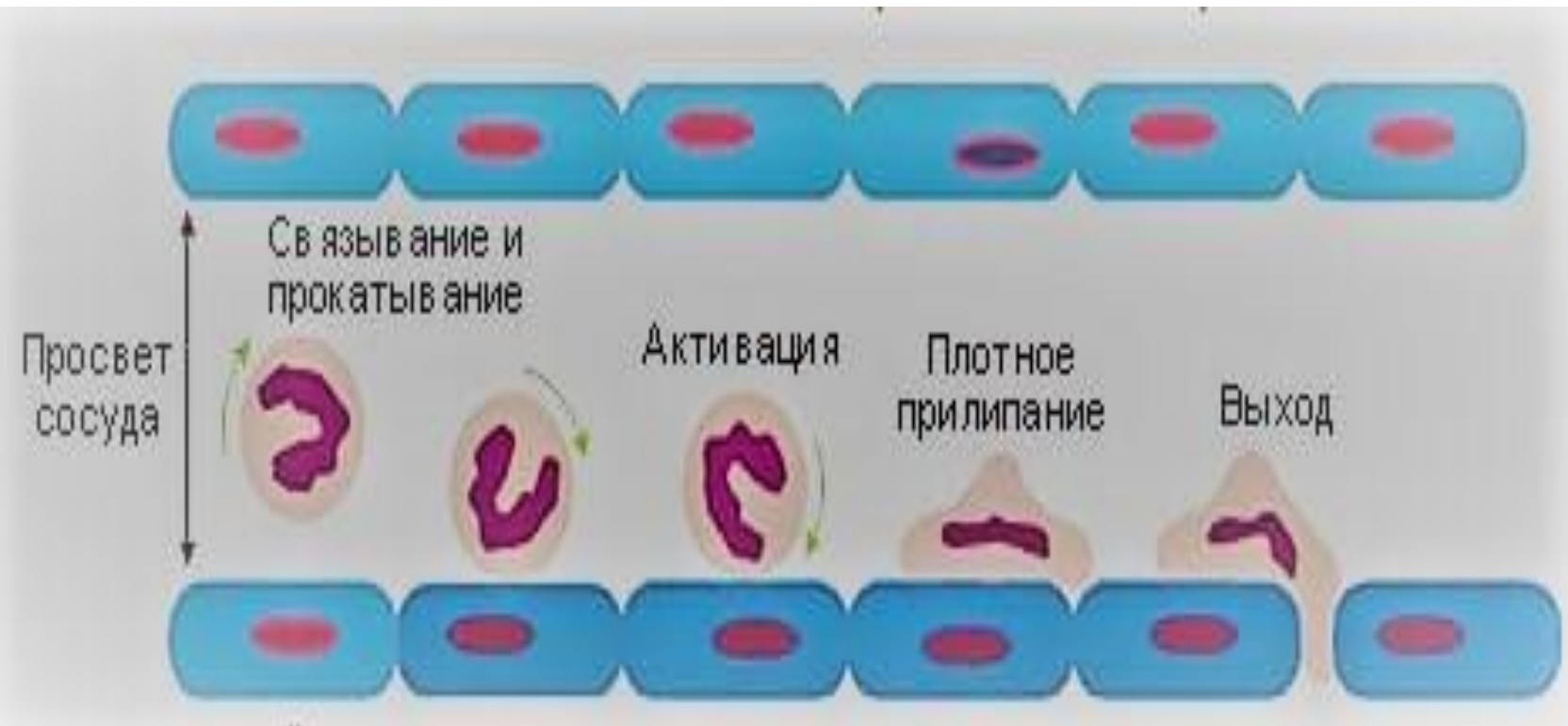
Созревание эозинофилов



Эозинофилы происходят из CD34+ предшественников костного мозга. Созревание происходит под влиянием аутокринных и паракринных цитокинов IL-3, IL-5 и GM-CSF.

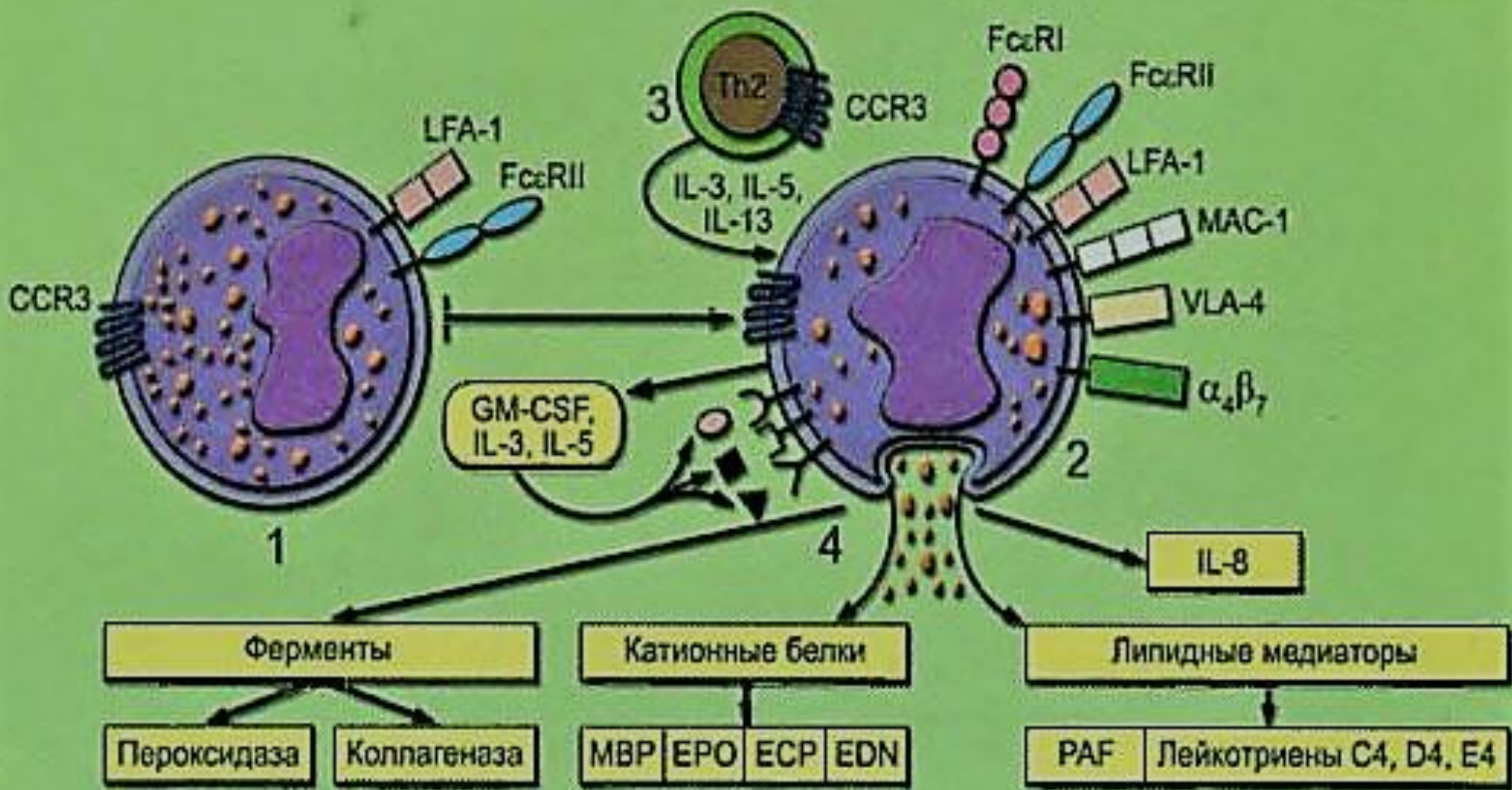
Миграция эозинофилов

В сосудистом русле эозинофилы пребывают в состоянии роллинга. Качение циркулирующих клеток по поверхности эндотелиоцитов определяется L-селектином. При активации эндотелиальных клеток усиление роллинга происходит за счёт взаимодействия поверхностного гликопротеина PSGL-1 (CD162) с P-селектином эндотелиоцитов. Локальное образование хемоаттрактантов приводит к активации эозинофилов и появлению на их мембране интегринов семейства CD18 и молекул VLA-4



Хемотаксины эозинофилов

Сильные	Со средним потенциалом	Слабые
PAF		LTB4
LTD4		Липоксин А4
C5a	C3a	N-формилметионил-пептиды
Субстанция P	Секретогранин	IL-3
IL-2		IL-8
RANTES		MIP-1a
MCP-3	MCP-2	MCP-5
MCP-4	Эотаксин-2	Эотаксин



Класс	Вещество	Биологические эффекты
Ферменты	Пероксидаза эозинофилов	Индукцирует выброс гистамина из тучных клеток; токсичные свойства реализуются через катализ галогенизации субстратов
	Коллагеназа эозинофилов	Участвует в перестройке межклеточного вещества соединительной ткани
Токсичные белки	Главный щелочной белок (МВР)	Токсичен для гельминтов и собственных клеток; индуцирует выброс гистамина из тучных клеток
	Катионный белок эозинофилов(ЕСР)	Токсичен для гельминтов и нейронов
	Нейротоксин эозинофилов	Токсичен для нейронов
Цитокины	ИЛ-3, ИЛ-5, GM-CSF	Стимулируют эозинофилопоэз в костном мозге; активируют эозинофилы на периферии
Хемокины	ИЛ-8	Обеспечивает миграцию лейкоцитов в очаг воспаления
Липидные медиаторы	Лейкотриены С4 и D4	Вызывают сокращение гладких мышц; повышают проницаемость сосудов, усиливают секрецию слизи
	Фактор активации тромбоцитов(ФАТ)	Усиливает продукцию липидных медиаторов; активирует нейтрофилы, эозинофилы и тромбоциты; выступает в роли хемоаттрактанта для лейкоцитов

Группа молекул	Эозинофилы
Толл-подобные рецепторы	TLR-1, TLR-4, TLR-7, TLR-10
Лектиновые рецепторы	-
Fc-рецепторы	FcγRII, FcγRIII, FcεRI, FcεRII, FcαR; при активации — FcγRI
Рецепторы комплемента	CR1; C3aR
Цитокиновые рецепторы	Для GM-CSF, IL-3, IL-4, IL-5, IL-13
Хемокиновые рецепторы	CCR1, CCR2, CCR3, CCR5
Интегрины	β1 — VLA-4; β2- α2β2
Молекулы главного комплекса гистосовместимости (МНС)	МНС-I; при активации — МНС-II

Гранулы эозинофилов

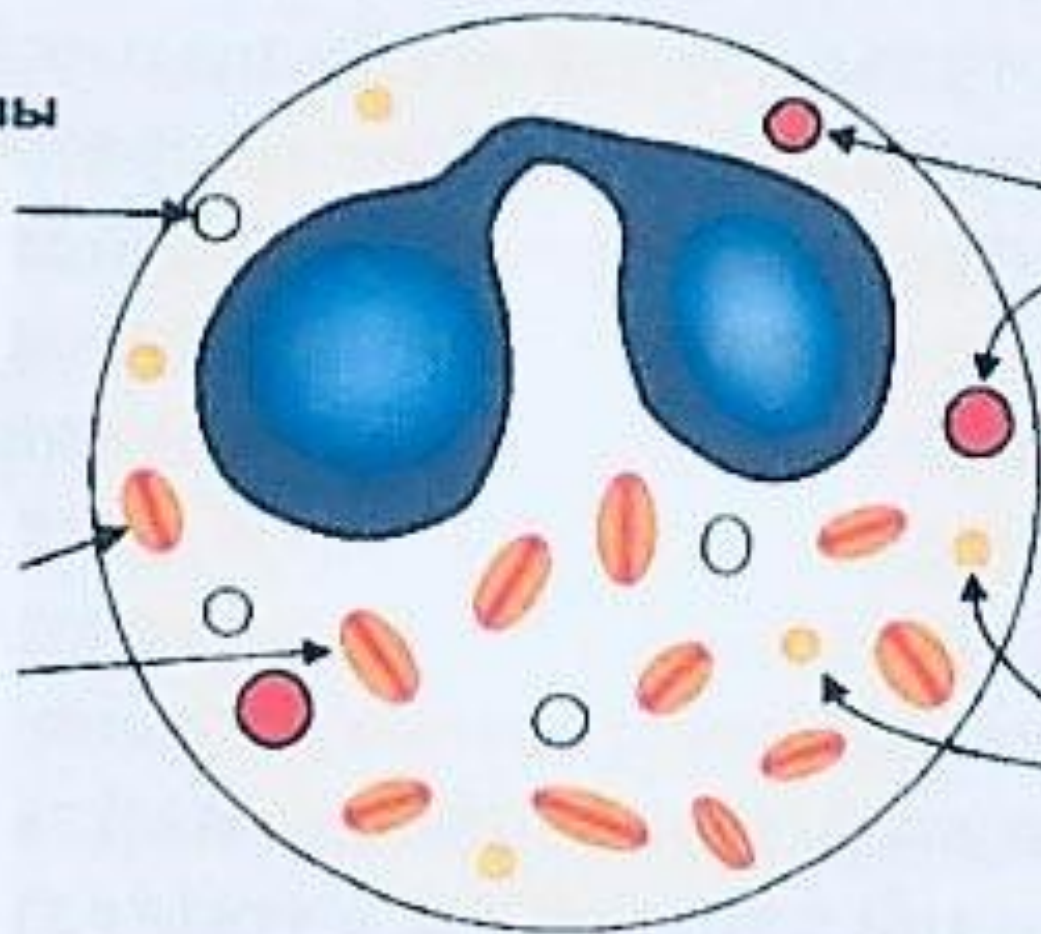
Тип клеток	Разновидность гранул	Состав гранул	Функциональное назначение содержимого
Эозинофилы	Специфические (крупные, вторичные)	Главный основной белок, катионный белок, пероксидаза, нейротоксин, коллагеназа, миелопероксидаза, цитокины: GM-CSF, TNF α , IL-2, IL-4, IL-6	Внеклеточный цитолиз
	Мелкие	Арилсульфатаза В, кислая фосфатаза, пероксидаза	Бактерицидность
	Первичные	Лизофосфолипаза (в кристаллах Шарко — Лейдена)	Липидный метаболизм
	Липидные тельца	Арахидоновая кислота, липоксигеназа, циклоксигеназа	Выработка эйкозаноидов

Первичные гранулы

Белок Шарко-
Лейдена:
лизофосфалипаза

Вторичные гранулы

Основной протеин
Нейротоксин
Катионный
протеин
Пероксидаза
Цитокины: GM-
CSF, TNF- α , IL-2,
IL-4, IL-6



Липидные тельца

Циклооксигеназа
5-Липоксигеназа
LTC $_4$ -Синтаза
Арахидоновая
кислота

Малые гранулы

Арилсульфатаза В
Кислая фосфатаза

Секреция эозинофилов

Выброс содержимого гранул за пределы клетки является основным проявлением реактивности эозинофила. Стадии:

Мерокриновая секреция. Слияние отдельной гранулы с плазматической мембраной с последующим полным инкорпорированием гранулярной мембраны в состав плазмалеммы.

Компаундэкзоцитоз. Сначала происходит слияние нескольких гранул внутри клетки, а затем сформировавшаяся вакуоль опорожняется наружу после объединения с внешней мембраной эозинофила.

Частичная дегрануляция

Этот процесс приводит к тому, что специфические гранулы начинают существенно различаться по морфологии: одни из них полностью опустошаются, другие утрачивают сердцевину, третьи частично или полностью лишаются матрикса.

ЦИТОЛИЗ

Эозинофилы подвергаются цитолитической дегрануляции. При этом наблюдаются разрывы наружной и ядерной мембраны, лизис хроматина, набухание митохондрий и высвобождение кластеров свободных эозинофильных гранул.

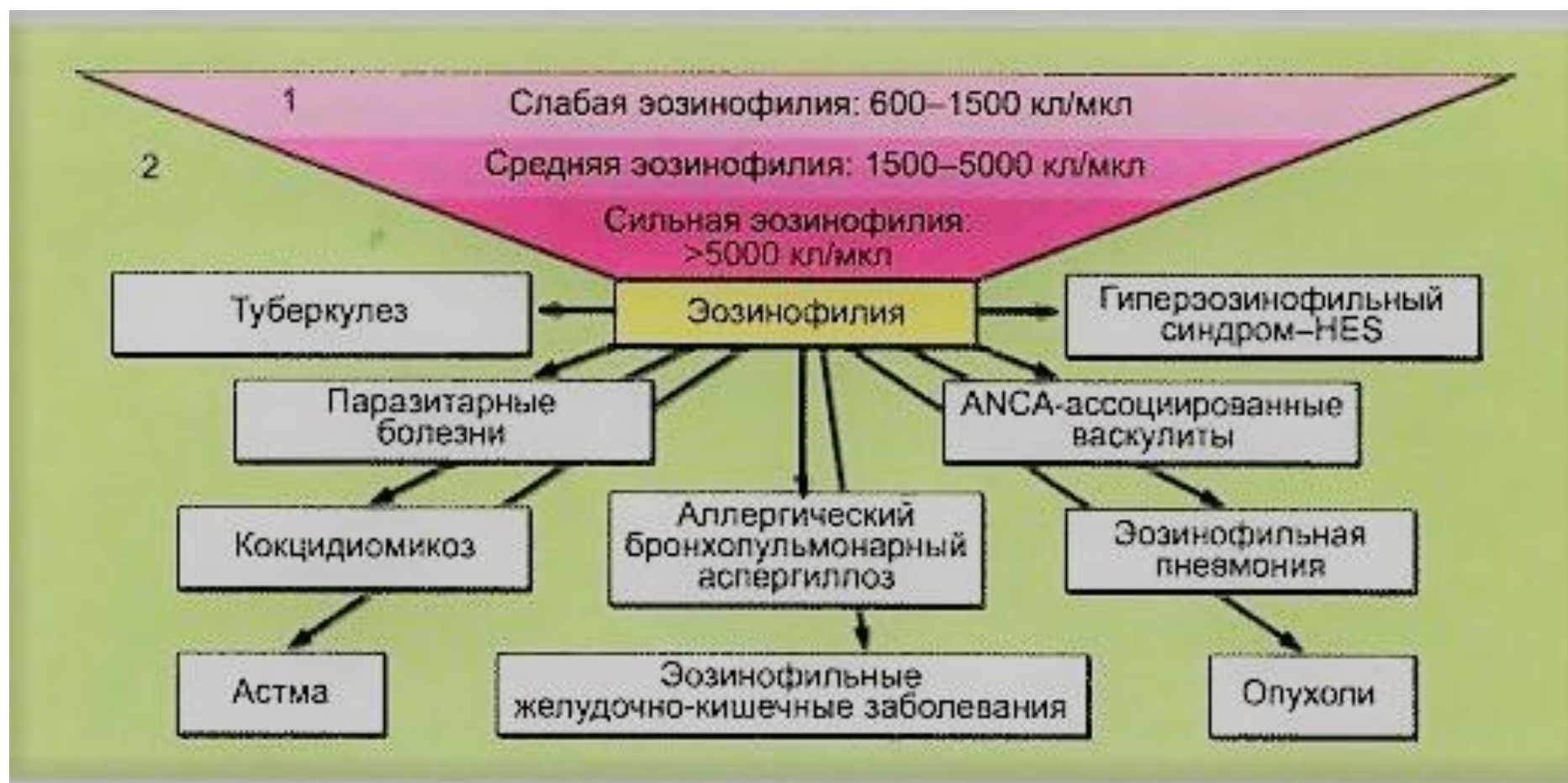
Роль эозинофилов

- Осуществляют внеклеточный цитолиз, которому принадлежит основная роль в защите от многоклеточных паразитов.
- Большинство белков эозинофилов повреждают клетки макропаразитов; ECP и EDN обладают активностью рибонуклеазы и оказывают противовирусное действие.
- Основные белки эозинофилов способствуют развитию аллергических реакций (через активацию тучных клеток и базофилов с участием MBP), оказывают регулирующее действие на иммунные процессы (действуя на Т-клетки). Привлечение эозинофилов в очаг аллергического поражения осуществляется преимущественно провоспалительным хемокином RANTES (CCL5), лейкотриенами, PAF и IL-5.

Роль эозинофилов

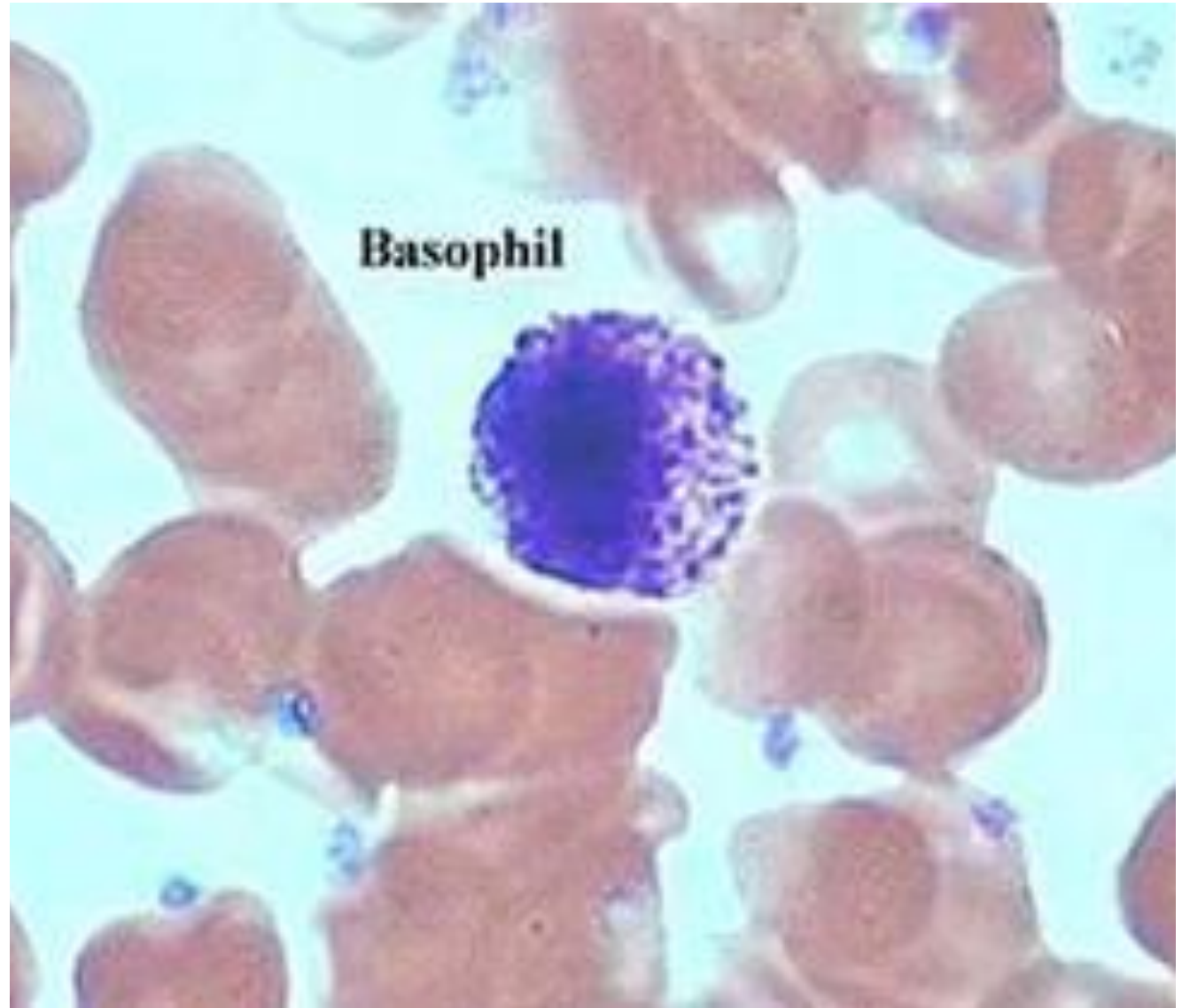
- Свойственна слабая фагоцитарная активность. При активации в них образуются и затем секретируются разнообразные бактерицидные вещества — производные «кислородного взрыва»: активные формы кислорода, перекиси, производные оксида азота, цианидов и галогенов.
- секретируют широкий спектр цитокинов: IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, IL-16, IL-18, TNF α , IFN γ , TGF β , GM-CSF, а также ряд хемокинов (эотаксин — CCL11, RANTES — CCL5, MIP-1 α — CCL3), эйкозаноиды (лейкотриены, фактор агрегации тромбоцитов — PAF), нейропептиды

- Во время менструальных циклов и при беременности усиливается миграция эозинофилов в матку и молочные железы, где они принимают участие в морфогенезе. Ограниченные количества эозинофилов мигрируют в тимус
- Регулируют развитие тучных клеток и морфогенетических процессов, связанных с беременностью и половым циклом у самок.
- участвуют в запуске Th2-зависимых иммунных процессов, в частности аллергических

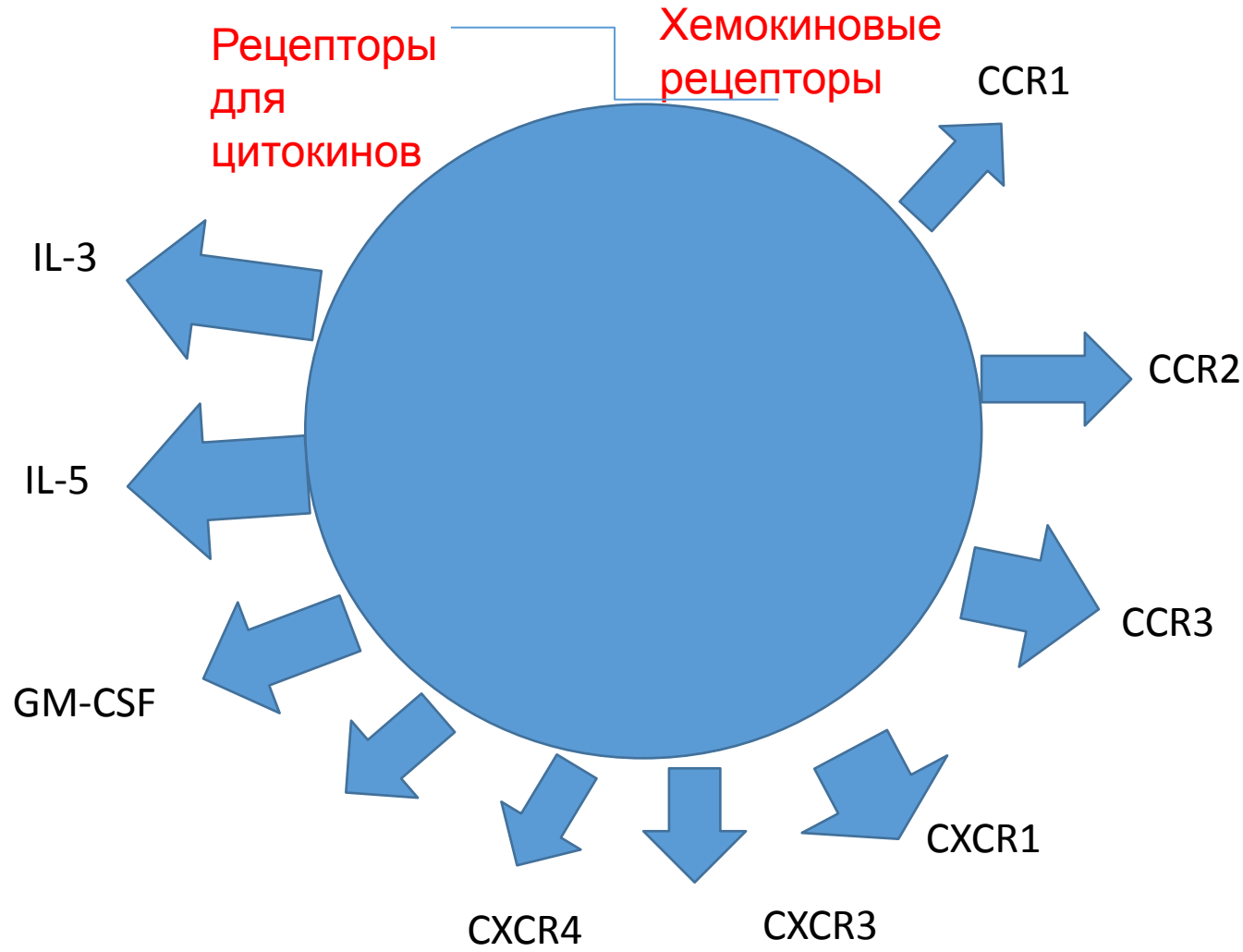


Базофилы

Тканевая клетка, содержащая в цитоплазме базофильные гранулы. Диаметр 8-10мкм. При окрашивании по Романовскому- Гимза гранулы иссиня- черного или темно-фиолетового цвета.



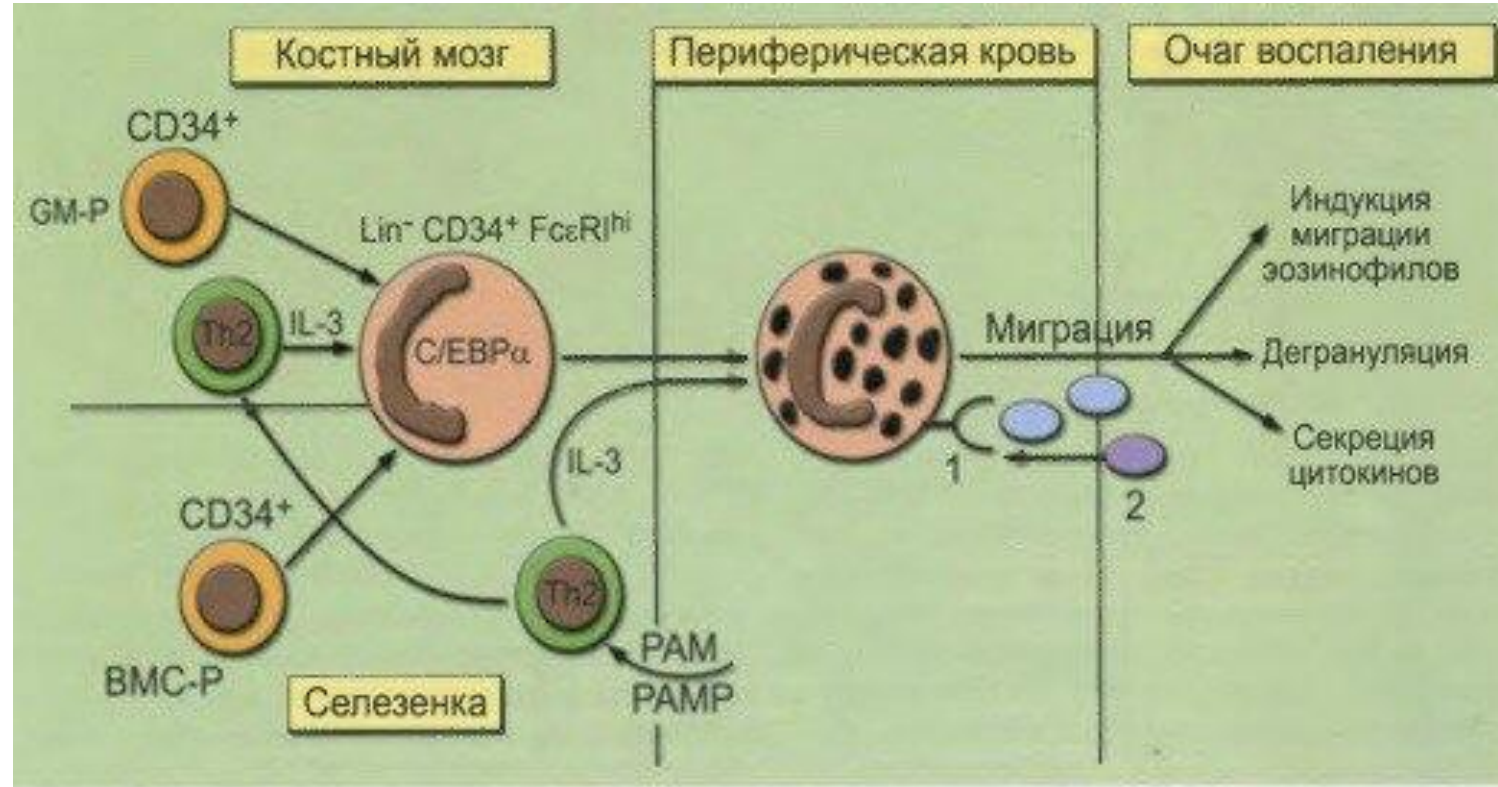
Усиливают секреторную функцию базофилов, индуцированную перекрестным связыванием IgE или действием анафилатоксинов.

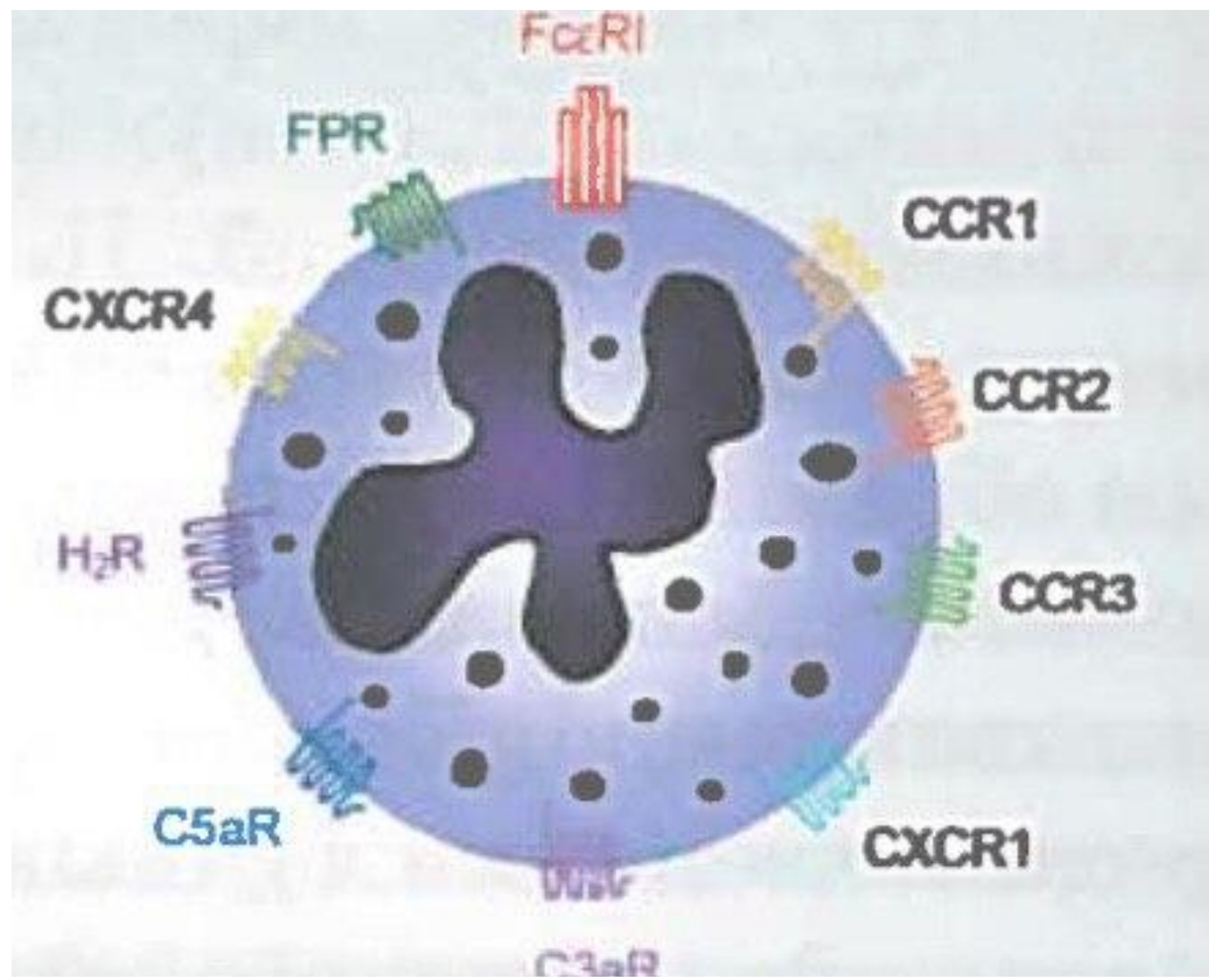


Взаимодействует с эотаксином ([CCL11](#)), эотаксин-3 ([CCL26](#)), MCP-3 ([CCL7](#)), MCP-4 ([CCL13](#)) и RANTES ([CCL5](#))

Онтогенез базофилов

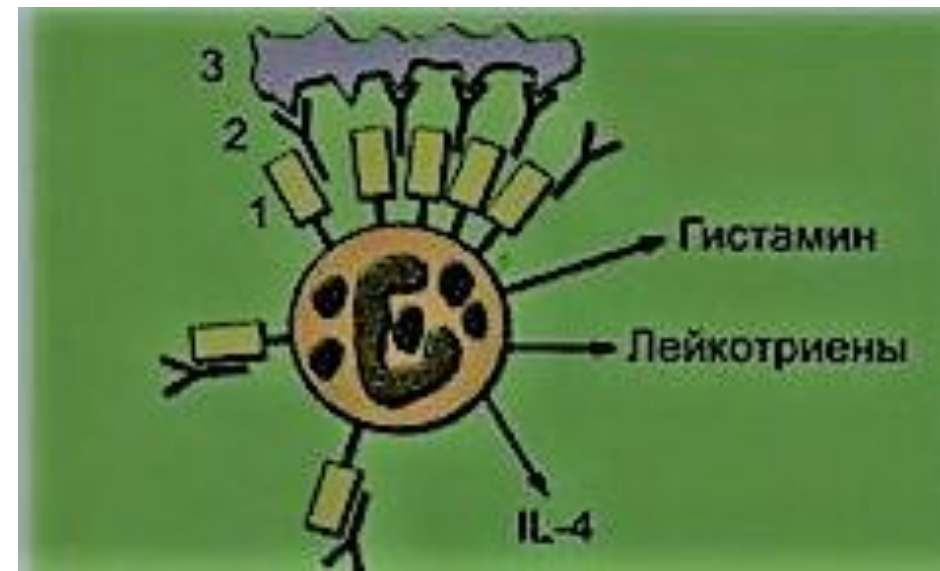
Предшественники базофилов с фенотипом $Lin^- CD34^+ Fc\epsilon R1^{hi}$ kit происходят из гранулоцитарно-макрофагальных предшественников костного мозга (GM-P) и из предшественников базофилов/ тучных клеток (BMC-P) селезенки. Их дифференцировка в зрелые базофилы определяется транскрипционным фактором C/EBP α и цитокином IL-3, продуцируемым Th2-клетками. При активации PAM (parasite-associated molecules) или PAMP часть этих клеток мигрирует в костный мозг. Синтезируя IL-3, Th2-клетки способствуют увеличению образования в костном мозге базофилов из предшественников. В конечном итоге в кровяное русло поступают только зрелые формы базофилов



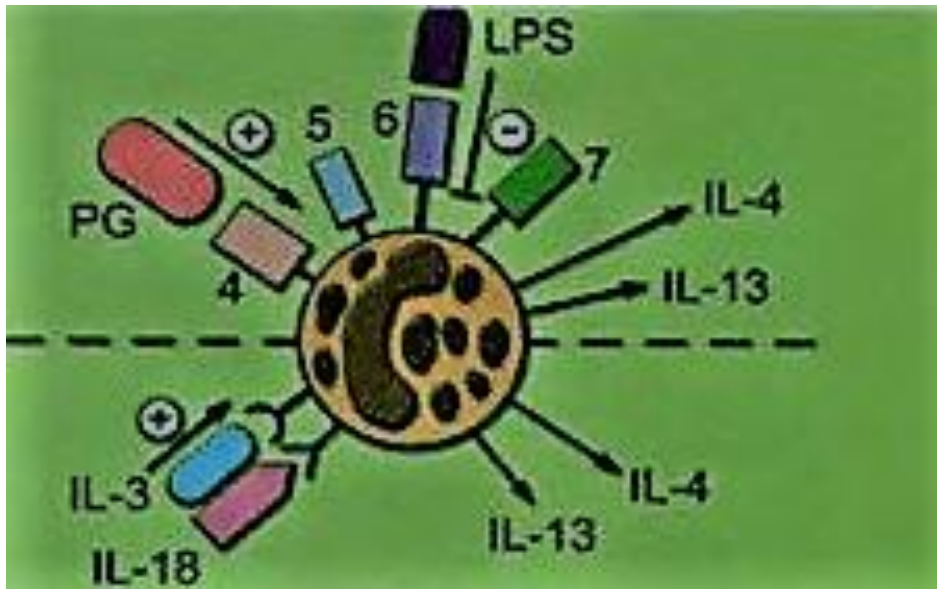


Активация базофилов

IgE- зависимый путь активации базофилов. Базофилы экспрессируют высокоаффинный рецептор FcεRI, который без участия АГ связывается с Fc-фрагментом молекулы IgE. Кросс-связывание поливалентным АГ молекул IgE вызывает быструю дегрануляцию с освобождением медиаторов типа гистамина, лейкотриенов и других, синтез и секрецию цитокинов. Одним из главных цитокинов, продуцируемых базофилами, является IL-4, который выделяется клеткой уже через 10 мин после её активации (определённая часть IL-4 находится в клетке в преформированном состоянии, однако значительная часть этого цитокина синтезируется клеткой de novo).



- IgE- независимый путь активации базофила. Существует несколько вариантов этого пути. Первый этап заключается в индукции образования IL-4 фактором созревания базофилов цитокином IL-3. При совместном действии IL-3 и IL-18 происходит синтез как IL-4, так и IL-13. Второй этап — индуцируется секреция IL-4 и IL-13 при взаимодействии TLR2 с пептидогликаном (PG) клеточной стенки бактерий. Помимо TLR2, базофилы экспрессируют TLR1, TLR4, TLR6. В связи с отсутствием экспрессии CD 14 базофилы не чувствительны к ЛП



Первичные гранулы базофилов

Относительно крупны . Мембрана гранул обладает высокой активностью фосфолипаз и липооксигеназы.

Содержат:

- *пероксидазу

- *гепарин

- *гистамин

- *калликреин

- *фактор хемотаксиса эозинофилов (ФХЭ)

- *фактор активации тромбоцитов (ФАТ)

Вторичные мелкие гранулы

Окружены более тонкой мембраной.

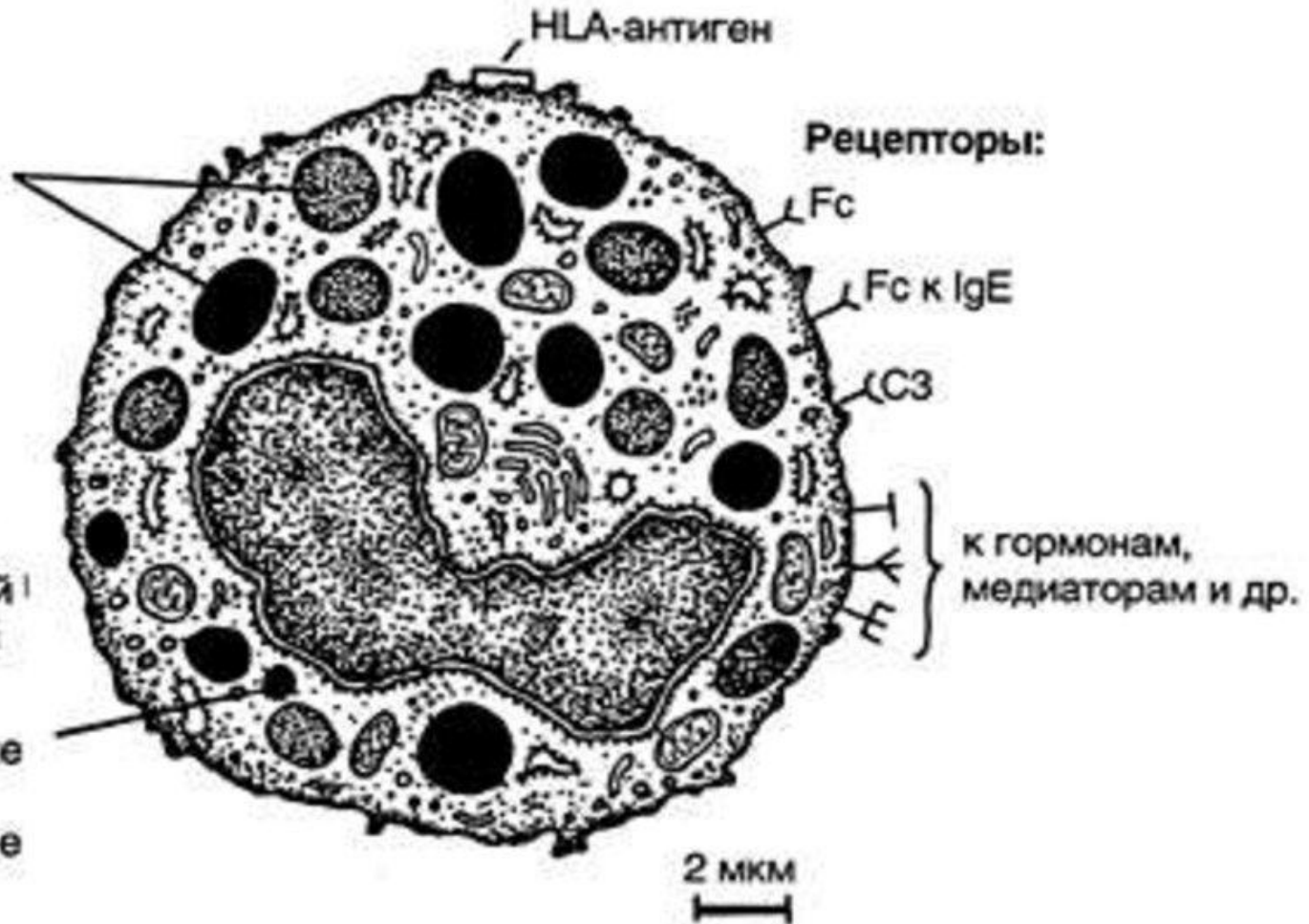
В плазматической мембране базофилов имеются конституциональные высокоаффинные реагиновые рецепторы 1-го типа- к Fc-фрагменту IgE.

Гранулы

Базофильный гранулоцит

Гранулы:

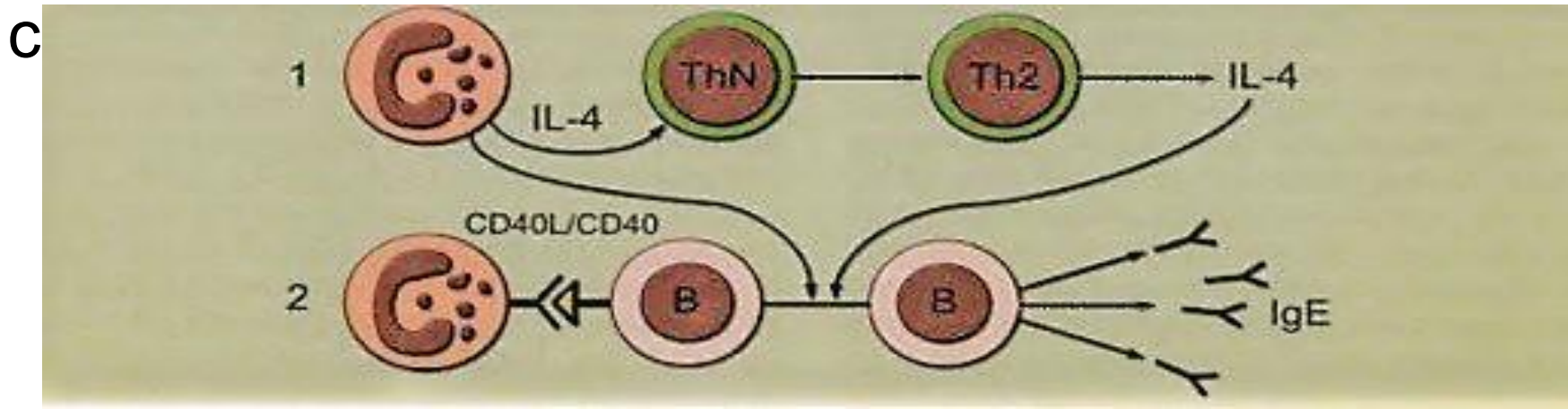
1. Специфические
D-1,5 мкм
содержат:
гепарин,
гистамин,
анафилаксин
(MPCSA),
простагландины,
эозинофильный
и нейтрофильный
хемотаксический
факторы
2. Неспецифические
содержат:
протеолитические
ферменты



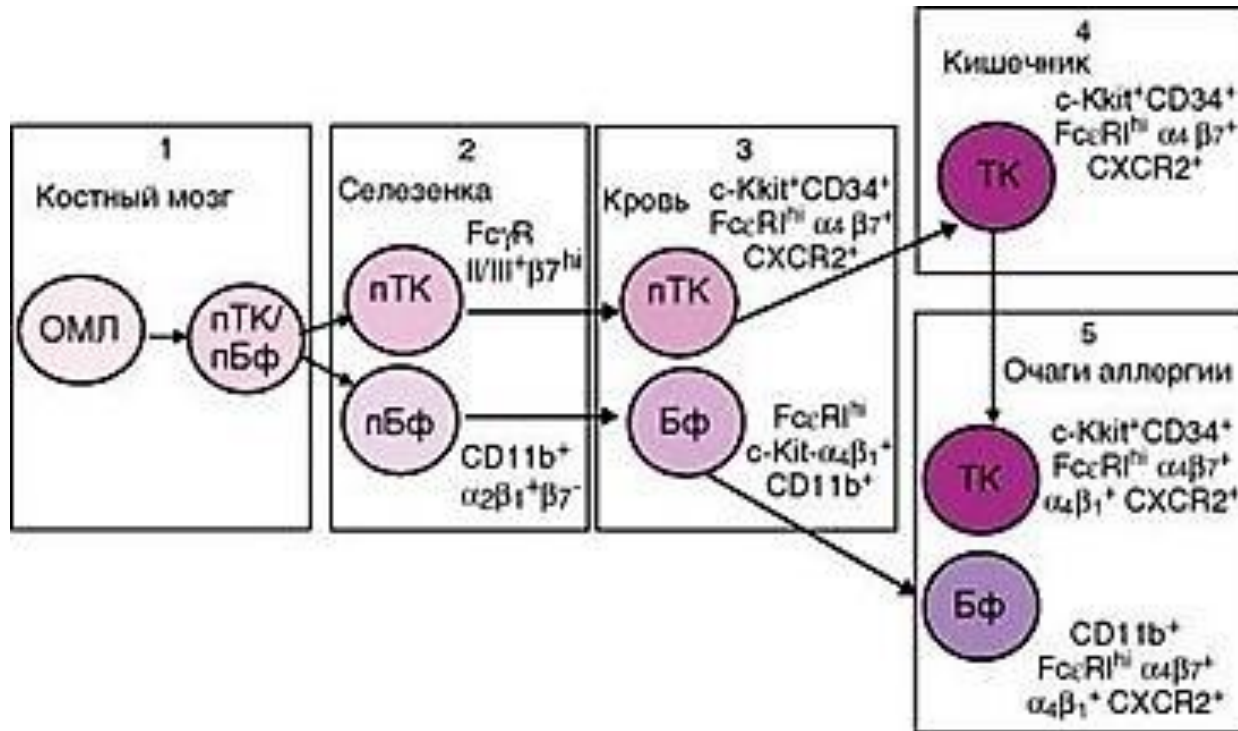
Тип клеток	Разновидность гранул	Состав гранул	Функциональное содержимого назначение
Базофилы	Базофильные	Гистамин, протеазы, пептидогликаны, гликозаминогликаны, кислые гидролазы, пероксидаза	Предобразованные немедленной аллергии факторы

Межклеточное взаимодействие

- 1. На ранних этапах развития иммунного ответа базофилы являются главными индукторами образования Th2-клеток.
- 2. Активированные базофилы экспрессируют CD40L. Взаимодействие CD40L базофилов с CD40 В-клеток в сочетании с секрецией IL-4 индуцирует в В-клетках переключение генов на синтез IgE. Ингибция этого взаимодействия с помощью aНТН-CD40L- антител отменяет



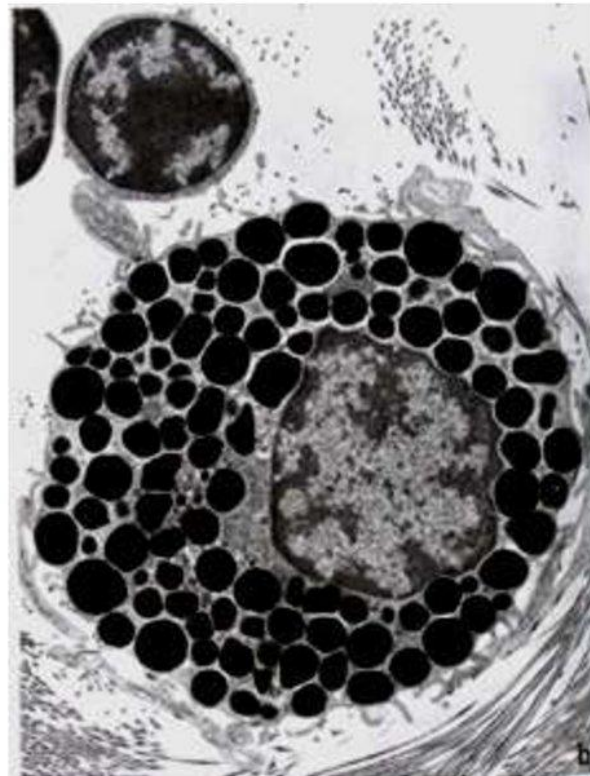
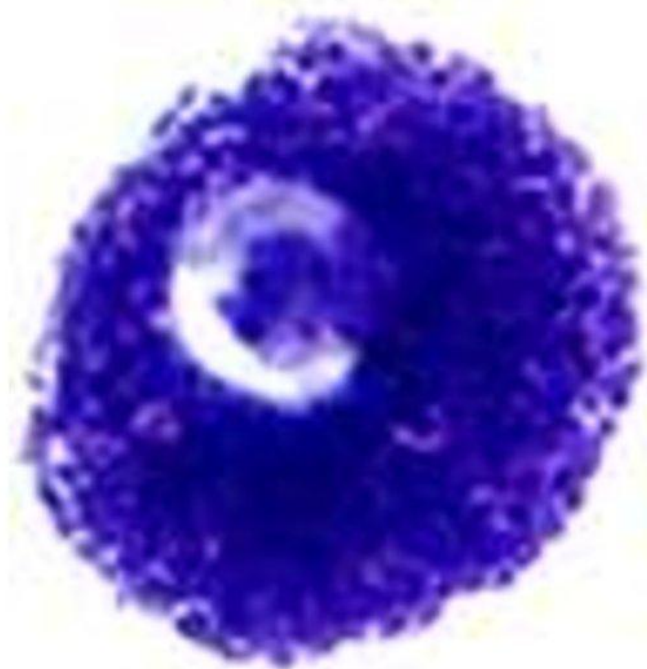
Развитие и миграция тучных клеток и базофилов.



Рядом с кружками, обозначающими клетки, указаны их маркеры. OML — общий миелоидный предшественник; пTK — предшественник тучной клетки; ТК — тучная клетка; пБф — предшественник базофилов; Бф — базофил)

Тучная клетка

Тучная клетка



Диаметр тучных клеток варьирует от 10 до 20 мкм. Они имеют овальную форму с ворсинчатой поверхностью. В цитоплазме большое количество базофильных гранул (10–150 на клетку)

Разновидности тучных клеток человека

Свойство	Мукозные тучные клетки	Серозные тучные клетки
Локализация	Слизистая оболочка кишечника, lamina propria респираторного тракта	Кожа и подслизистый слой кишечника
Основные протеазы	триптаза	Триптаза, химаза, катепсин G, карбоксипептидаза
Активация	IgE-зависимая	IgE-зависимая IgE-независимая
Протеогликаны	Хондроитинсульфат	Гепарин
Эйкозаноиды	LTC ₄ >PGD ₂ (↓)	PGD ₄ >LTC ₄
Секретируемые цитокины	IL-5 > IL-4, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-13, IL-16, TNF α , GM-CSF, SCF, TGF β ,	IL-3, IL-4 >IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-13, IL-16, TNF α , SCF
Число Fc ϵ RI на клетке	Около 100000	Около 10000
Срок жизни	<40 сут	>40 сут
Зависимость от тимуса	есть	Нет
Функциональная роль, связь с патологией	Участвуют в развитии реакций на инвазию паразитов и аллергических реакций	Участвуют в развитии процесса склерозирования

Тип клеток

Разновидность
гранул

Состав гранул

Функциональное назначение
содержимого

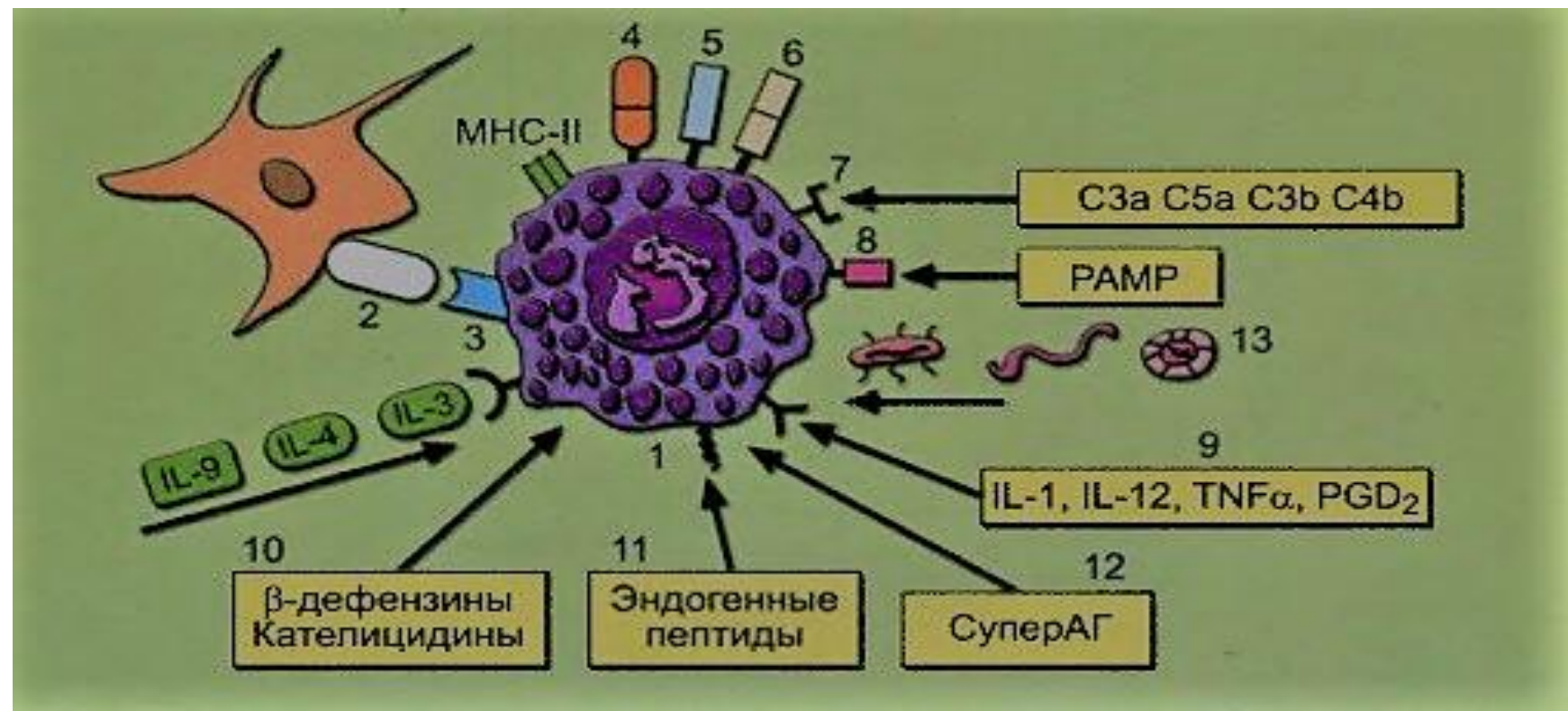
Тучные клетки

Базофильные

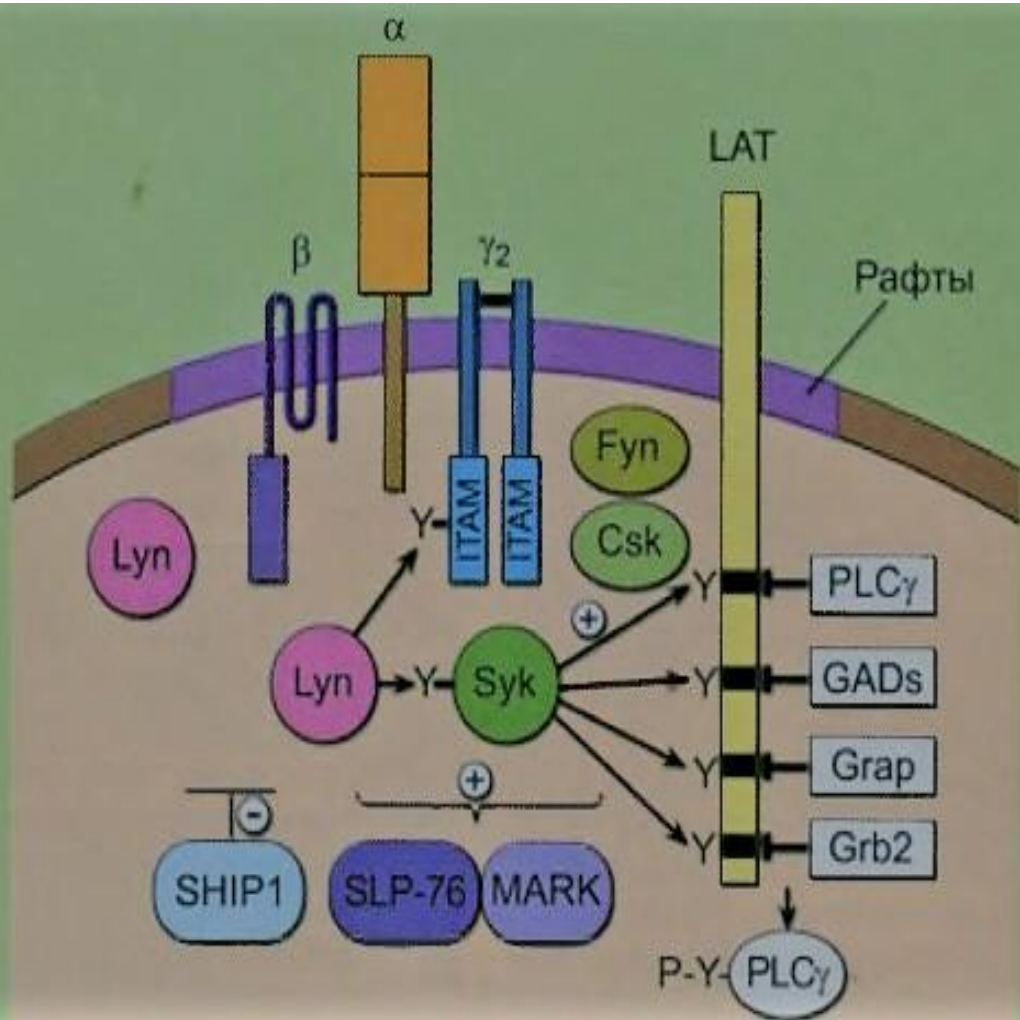
Гистамин, протеазы,
пептидогликаны, гли-
козаминогликаны, протеин
Шарко—Лейдена, пероксидаза

Предобразованные факторы
немедленной аллергии

- Тучные клетки (1)— большие гранулярные клетки, происходят из CD34+ гемопоэтических предшественников костного мозга. Не циркулируют, а заканчивают свою дифференцировку в васкуляризированных тканях, где они преимущественно и локализуются. Главным фактором для выживания и дифференцировки является мембранно-связанный цитокин SCF (stem-cell factor)(2) , присутствующий на стромальных клетках. Этот цитокин является лигандом для рецептора ТК c-kit(3) , входящим в комплекс рецепторных тирозинкиназ III, рецепторов ростовых факторов. В выживании и дифференцировке важную роль также играют IL-3, IL-4, IL-9.



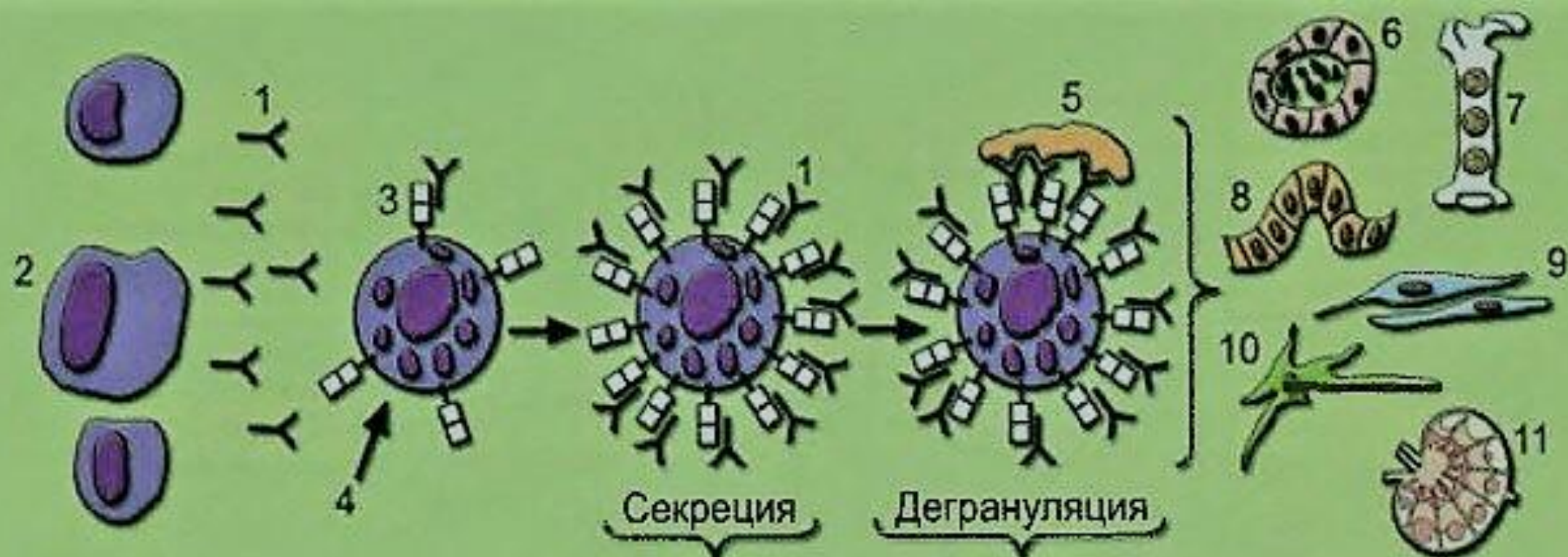
FcεR тучных клеток



FcεRI состоит из α-, β- и двух γ-цепей, связанных между собой, α-цепь взаимодействует с Fc-фрагментом IgE; γ-цепь, содержащая в цитоплазматическом участке ITAM-мотив, проводит активационный сигнал в клетку; β-цепь контролирует сборку и экспрессию рецептора. Единичные нуклеотидные замены в цитоплазматическом домене β-цепи могут вести к повышенной экспрессии FcεRI и склонности таких индивидуумов к аллергическим реакциям. Повышенный уровень IgE способствует повышению экспрессии FcεRI, так как рецептор FcεRI, занятый молекулой IgE, не подвергается интернализации. При агрегации, вызванной АГ, рецепторы FcεRI перемещаются в липидные рафты, куда поступает также ряд сигнальных молекул, участвующих в активации ТК. При этом главным начальным моментом является фосфорилирование киназой Lyn тирозиновых остатков ITAM-мотива и киназы Syk. В свою очередь киназа Syk фосфорилирует 4 тирозиновых остатка цитоплазматического участка регуляторного адапторного белка LAT (linker for activation of T cells). Первый тирозиновый остаток создаёт «докинг» — участок для SH2-домена фосфолипазы PLC-у, три остальных — для SH2-доменов адапторных белков Gads, Grap и Grb2. Результатом этого является фосфорилирование PLC-у, расщепляющей фосфолипиды с образованием вторичных мессенджеров, что приводит к дегрануляции ТК и секреции цитокинов. Одновременно с этим происходит фосфорилирование адапторного белка SLP-76 и протеинкиназ MARK, способствуя выживанию клетки.

Биологическ и активные вещества тучных клеток

- IgE (1), синтезируемый плазматическими клетками (2), при взаимодействии с рецептором FcεRI (3) ТК (4) существенно увеличивает его экспрессию. При этом может происходить низкого уровня агрегация FcεRI, сопровождающаяся секрецией цитокинов и протеаз. При кросс-связывании FcεRI поливалентным антигеном/аллергеном (5) повышается уровень агрегации этого рецептора, ведущий к дегрануляции ТК. При этом освобождаются преформированные биологически активные вещества, находящиеся в гранулах (гистамин, серотонин у мышей, триптаза, карбоксипептидаза А и чимазы (chymases), гепарин и другие протеогликаны) или de novo синтезированные липидные медиаторы (лейкотриены C4 и простагландин D2), тромбоцит-активирующий фактор (PAF), цитокины и ростовые факторы (IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-13, IL-16, TNFα, bFGF, VPF/VEGF, TGF(β)), хемокины (MIP-1 и MCP-1), участвующие в воспалении, во врожденном и адаптивном иммунном ответе, гемопозе, повреждении и восстановлении (remodeling) органов и тканей. Эти биологически активные вещества оказывают разнонаправленное влияние на эндотелий сосудов (6), гемопозитические клетки (7), эпителий слизистых оболочек (8), мышечную ткань (9), нервную систему (10), лимфоидную ткань (11).



Секреция

Цитокины
Протеазы

Дегрануляция

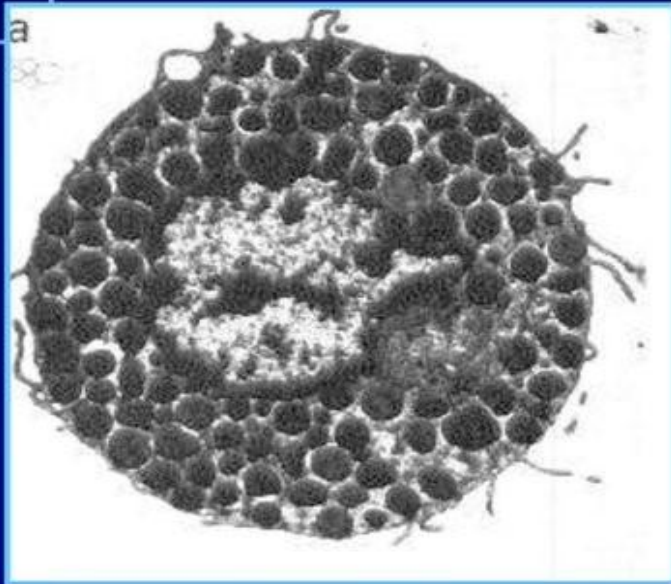
Цитокины
Хемокины
Протеазы
Липидные медиаторы
Ростовые факторы
Гистамин
Гепарин



Функции тучных клеток

- Вещества, выделяемые ТК, вызывают развитие острого или хронического воспаления, лежащего в основе всех аллергических заболеваний.
- при бронхиальной астме продукты ТК являются главной причиной гиперреактивности бронхов к холинергическим стимуляторам, пролиферации бронхиального эпителия и повышенной продукции слизи кубовидными клетками бронхов.
- ТК посредством выделения IL-10 в эксперименте существенно подавляют развитие в коже контактной гиперчувствительности
- ТК оказывают положительное влияние при врождённом и адаптивном иммунитете, повышая устойчивость к бактериям и паразитам, осуществляя АГ-презентирующие функции
- На ранних этапах инфекции ТК являются основным источником как преформированного, так и вновь синтезированного TNF α , что необходимо для быстрого и адекватного ответа лимфоидной ткани

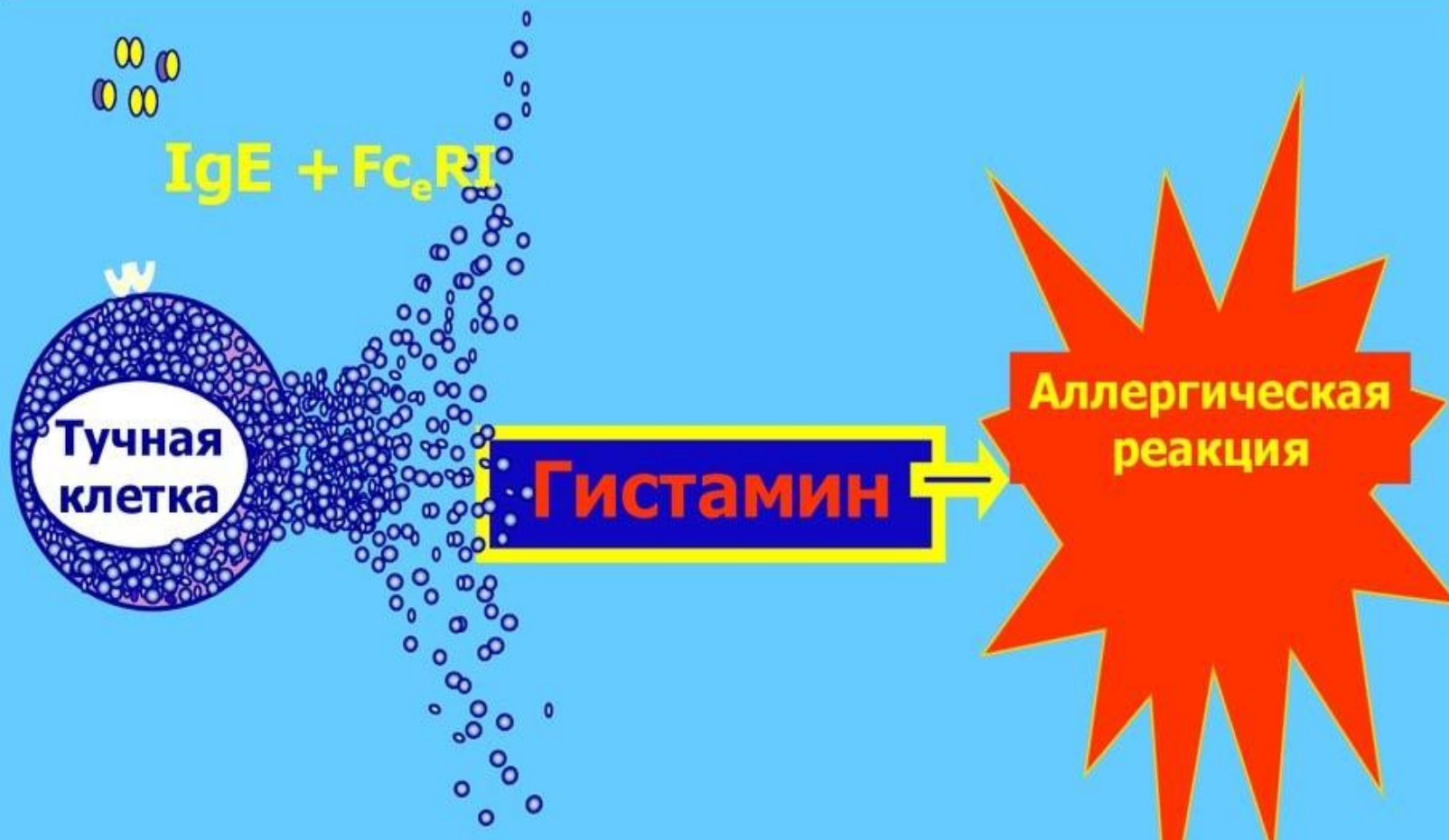
Тучные клетки - первичные иммунные эффекторные клетки при аллергическом воспалении



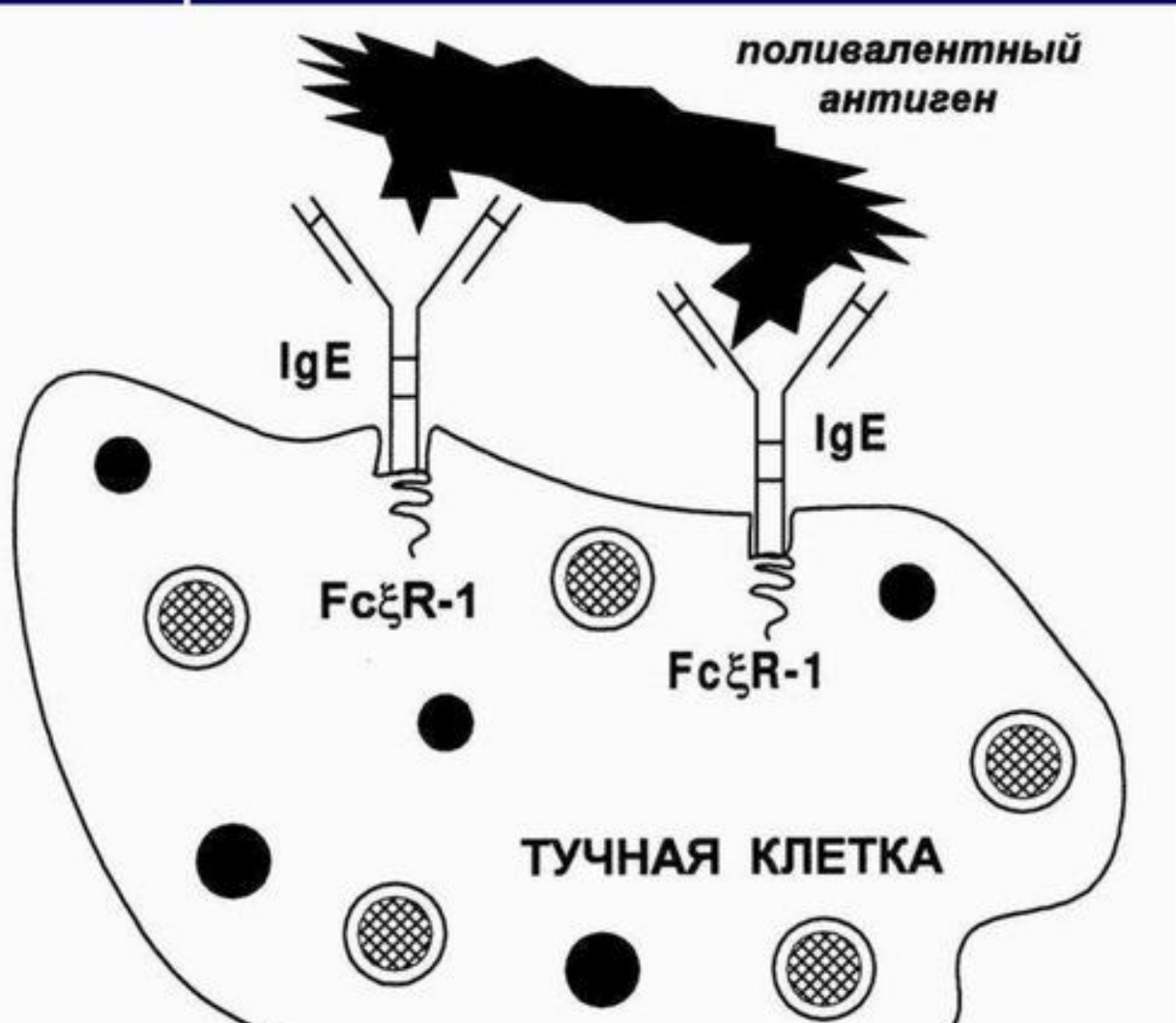
Тучные клетки – основной источник медиаторов

- **Гистамина**
- **Цитокинов**
- **Простагландинов/лейкотриенов**

Тучные клетки опосредуют аллергические реакции



Дегрануляция клеток, сенсibilизированных реактивами



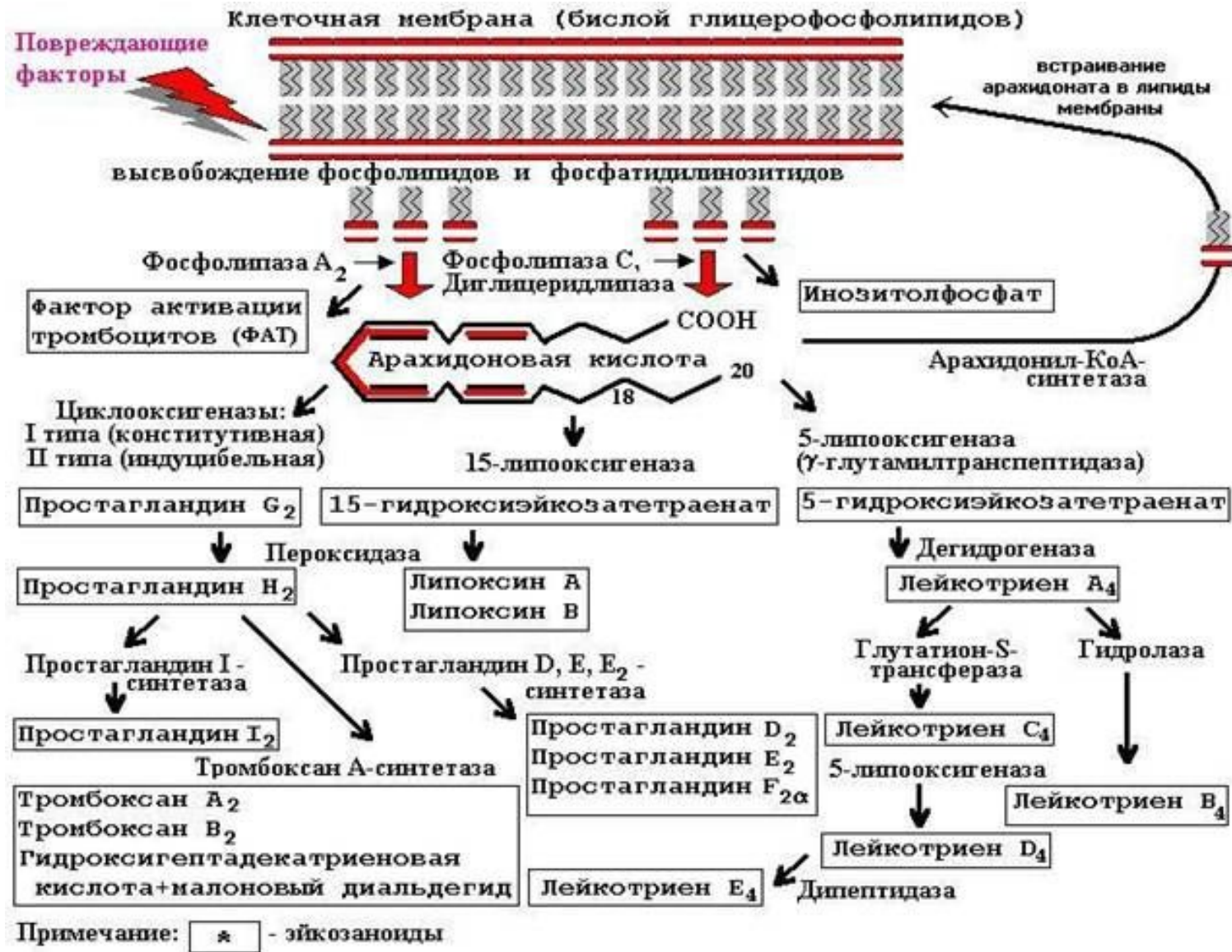
- Специфическая дегрануляция происходит после фиксации на сенсibilизированных клетках аллергена.
- Анафилаксия вызывается почти исключительно растворимыми аллергенами с молекулярной массой, достаточной для сшивания соседних реактиновых молекул на поверхности сенсibilизированной клетки (> 10 кД), но позволяющей проникать через барьерные ткани (< 70 кД).

Дегрануляция тучных клеток

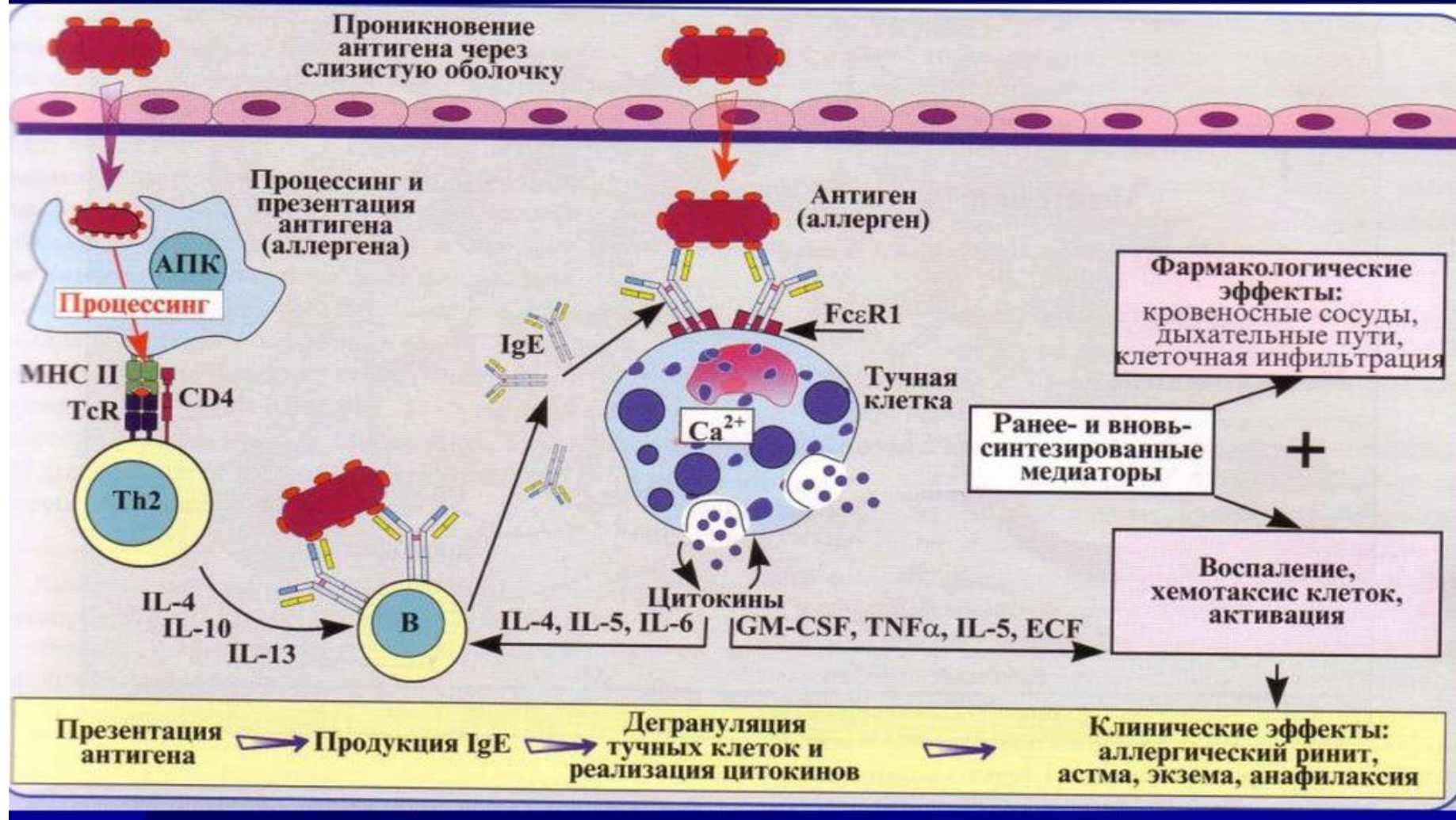
1. Две рядом лежащие молекулы IgE на поверхности мастоцита связываются 2 эпитопами молекулы поливалентного аллергена. В молекуле иммуноглобулина открывается ранее скрытый «тканеактивирующий центр». Этот процесс через цитоплазматический хвост FcRI-рецептора активирует молекулу-предшественник серинэстеразы. Серинэстераза запускает цепь реакций, в результате которых образуется фосфатидилхолин.
2. Мембрана мастоцита становится проницаемой для ионов кальция. Проходя плазматическую мембрану, катионы кальция активируют фосфолипазу A2. Фосфолипаза A2 запускает дальнейший метаболизм фосфатидилхолина до лизофосфатидилхолина и арахидоновой кислоты
3. Арахидоновая кислота, образовавшаяся в нарушенной плазматической мембране, претерпевает дальнейшее превращение по 2 основным путям:

* простагландинному (при активации циклооксигеназы)

* лейкотриеновому (при активации липоксигеназы)

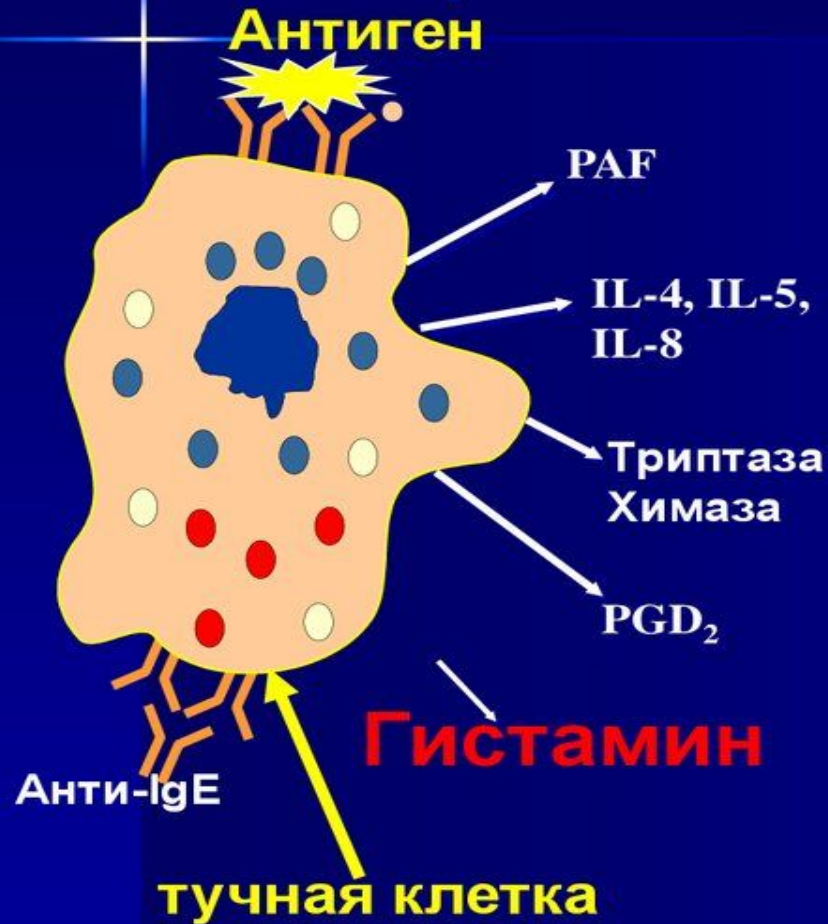


Механизм реакций 1 типа



Клеточные и медиаторные участники ранней и поздней фаз аллергической реакции

Ранняя фаза



Поздняя фаза

ЕСР, МВР, ЕРО, EDN, LTC₄, PAF



Эозинофил

лизосомальные гидролазы, арилсульфатаза В, кислая фосфатаза, белок Шарко-Лейдена, IL-5, GM-CSF



Базофил

Гистамин

LTC₄, PAF, IL-4, IL-13



Макрофаг

IL-1 α , IL-1 β , GM-CSF, TNF- α , IL-6, IL-8, PGE₂, LTB₄, PAF, MCP-1, RANTES



Th2 - клетка

IL-4, IL-5, IL-3, IL-13,



Нейтрофил

Протеазы нейтрофила, супероксид, LTB₄

