

**М.К. БАЛАБЕКОВА, Р.Р. ТУХВАТШИН, А.Н. НУРМУХАМБЕТОВ, Н.Н. РЫСПЕКОВА, А.Н. ТОКУШЕВА,
В.В. ТРУБАЧЕВ, Ж.Е. АЛЬДЕКЕЕВА**

*Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова,
кафедра патологической физиологии, Алматы, Казахстан*

РОЛЬ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА В РЕГУЛЯЦИИ ВОСПАЛЕНИЯ

В 20 веке техническая революция позволила расширить знания о клетках и медиаторах, участвующих в воспалении, а также молекулярных механизмах их взаимодействия. Оказалось, что ряд медиаторов воспаления имеют как местные, так и системные эффекты, среди них - воздействие на печень (синтез белков ответа острой фазы), красный костный мозг, нейро-эндокринную систему. В последние десятилетия стало ясно, что иммунная система также вовлечена в воспалительный ответ. И, по мнению R. Dantzer, воспаление представляет собой высокоорганизованную стратегию организма для борьбы с инфекцией и другими повреждающими воздействиями окружающей среды [12]. Произошло сближение понятий о воспалении и иммунитете. В настоящее время воспалительную и иммунную реакции всё чаще рассматривают в неразрывном единстве. Нарушение регуляции воспалительного процесса приводит к существенному изменению его течения. При этом защитный потенциал организма снижается, а механизмы разрушения тканей, наоборот усиливаются, что проявляется в хронизации процесса, переходе воспаления из нормергического в гипо- или гиперергическую форму, что приводит к тяжелым клиническим осложнениям.

Ключевые слова: *воспаление, врожденный иммунитет, нейтрофилы, механизмы дисрегуляции воспаления*

Введение.

В 20 веке техническая революция позволила расширить знания о клетках и медиаторах, участвующих в воспалении, а также молекулярных механизмах их взаимодействия. Оказалось, что ряд медиаторов воспаления имеют как местные, так и системные эффекты, среди них - воздействие на печень (синтез белков ответа острой фазы), красный костный мозг, нейро-эндокринную систему. В последние десятилетия стало ясно, что иммунная система также вовлечена в воспалительный ответ. И, по мнению [1], воспаление представляет собой высокоорганизованную стратегию организма для борьбы с инфекцией и другими повреждающими воздействиями окружающей среды. Произошло сближение понятий о воспалении и иммунитете. В настоящее время воспалительную и иммунную реакции всё чаще рассматривают в неразрывном единстве [2].

Под влиянием паттернов и цитокинов первыми в очаг воспаления приходят нейтрофилы, они выступают в роли первой линии иммунной защиты [3, 4].

Актуальность.

Ушло в прошлое представление о нейтрофилах как о «примитивных микрофагах». В настоящее время доказано, что нейтрофилы являются уникальной мультипотентной популяцией клеток иммунной системы, относящейся к врожденному иммунитету, способной активировать и регулировать адаптивный иммунитет. Они могут выполнять функцию антиген-представляющих клеток, способных к дифференцировке и активации ядра – реструктуризации хроматина, экспрессии многочисленных генов, синтезу и секреции огромного количества цитокинов. На поверхности нейтрофилов имеются различные рецепторы для селектинов, интегринов, хемоаттрактантов, хемокинов, компонентов комплемента, эндотоксинов, цитокинов, гормонов, нейропептидам, паттерн-распознающие рецепторы, рецепторы индукции апоптоза и др. Сохранение пула рецепторов происходит в гранулярном аппарате нейтрофилов. Необходимые в данный момент рецепторы под воздействием различных активаторов перемещаются на поверхностную мембрану [5].

Нейтрофилы содержат 3 типа гранул и секреторных везикул: первичные азурофильные, вторичные специфические, третичные желатиновые. Каждый вид гранул содержит характерные протеины. Азурофильные гранулы содержат миелопероксидазу, бактерицидный белок BPI (permeability-increasing protein), дефензимы, сериновые протеазы, эластазы, катепсин G. Вторичные гранулы содержат щелочную фосфатазу, лизоцим, НАДФН-оксидазу, коллагеназу, лактоферрин, гистаминазу, калелицидин. Третичные гранулы содержат катепсин и желатиназу. Содержимое этих гранул формируется по мере созревания нейтрофилов. Секреторные везикулы формируются в поздние стадии созревания нейтрофилов в процессе эндоцитоза и поэтому содержат белки плазмы, такие как альбумины. Нейтрофилы отвечают респираторным взрывом на различные антигенные воздействия. Они обладают наибольшей способностью генерировать активные формы кислорода и хлора, осуществляя кислород-зависимый киллинг микробов. Кислород-независимая бактерицидная система нейтрофилов включает катионные белки, ферменты, лактоферрин и др. субстанции гранул нейтрофилов [6].

Уникальным механизмом противомикробной защиты является формирование нейтрофильных экстрацеллюлярных сетей (нейтрофильных внеклеточных ловушек). Сети образуются и реализуют свое действие (внеклеточный киллинг микроорганизмов) в момент активной смерти нейтрофила, называемой NETosis. Такой вид гибели гранулоцита существенно отличается от апоптоза и некроза. Образование сетей является контролируемым процессом и его можно рассматривать как альтернативу фагоцитозу. Наиболее важными отличиями нетоза от апоптоза и некроза являются распад ядерной оболочки и смешивание ядерного и цитоплазматического материала, потеря внутренней мембраны и исчезновение цитоплазматических органелл. [7].

Общепринятый механизм нетоза инициируется при взаимодействии рецепторов нейтрофила с различными лигандами и паттернами. Результатом такого взаимодействия является увеличение внутриклеточной концентрации кальция, который активирует протеинкиназу C, что приводит к фосфорилированию белка gp91phox. В цитоплазматической и фагосомальной мембранах образуются комплексы, включающие активную НАДФН-оксидазу (PHOX), запускается процесс образования активных форм кислорода и свободно-радикальное окисление липидов клеточных мембран. Разрушаются ядерная мембрана и мембраны гранул. Содержимое ядра, гранул,

цитоплазмы перемешивается, происходит деконденсация хроматина. Процесс деконденсации хроматина приводит к потере долькового строения ядра и его набуханию. Деконденсация происходит под влиянием ключевых ферментов нейтрофилов (нейтрофильной эластазы и пептидил-аргинин-деиминазу-4 или PAD-4). Аргинин и остатки метиларгина превращаются в цитруллин (реакция цитруллинации гистонов) в гистоновых белках ядра [8]. В процессе активации нейтрофилов индуцируется клеточная сигнальная система, включающая фосфатидил-инозитол-3-киназу и серин-треонинкиназу (СТК), которая отвечает за синтез белков, функцию микротрубочек и аутофагию нейтрофила. Эта система принимает участие в дезинтеграции и разрыве клеточной мембраны во время нетоза. Описан еще один механизм, так называемого, быстрого или прижизненного нетоза (vitalNETosis) который запускается под влиянием микробов через 5-30 мин. после активации нейтрофила. Клетка лишается ядра, но сохраняет способность двигаться и фагоцитировать. Происходит везикулярный транспорт ДНК из ядра в межклеточное пространство. Везикулы образуются из ядерной оболочки, проходят через цитоплазму, сливаются с наружной клеточной мембраной и высвобождают свое содержимое во внеклеточное пространство, сохраняя целостность наружной мембраны. [9, 10].

Высокоактивная смесь, попав во внеклеточное пространство, формирует своеобразную объемную сеть-«ловушку», в которую и попадают бактерии. Нейтрофил при этом погибает [10]. Ловушка представляет из себя трёхмерную сеть в межклеточном пространстве. Её остов формирует ДНК, на нити которой адсорбированы гистоны и белки гранул нейтрофилов: микробицидные ферменты, антибактериальные катионные белки, нейтральные сериновые протеазы, металлопротеиназы, кислые гидролазы, продукты респираторного взрыва – перекись водорода, гидроксильный радикал, галогены, атомарный кислород, оксид азота, пероксинитрит и другие, в том числе и миелопероксидазу.

При нормэргическом течении воспаления нейтрофильные ловушки, выполнив свою функцию, фагоцитируются дендритными клетками, макрофагами или разрушаются сывороточной ДНК-азой-1 [11, 12].

Важен баланс между образованием и разрушением нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ). Так, нарушение их образования приводит к тяжелым гнойно-септическим процессам. Избыточное образование НВЛ показано при аутоиммунных заболеваниях (ревматоидном артрите, системной красной волчанке), бронхиальной астме, респираторном дистресс синдроме, преэклампсии, тромбозе [13 -15].

Осуществляя первую линию клеточной защиты, нейтрофилы регулируют активность других клеток врожденного и адаптивного иммунитета. Нейтрофилы способны активировать дендритные клетки как путем непосредственного взаимодействия с рецепторами на их поверхности, так и путем секреции цитокинов, тем самым влияя на их способности представлять антигены [16, 17].

Нейтрофилы могут выступать в роли хелперов ($N_{\text{HNC}}\text{cells}$) и индуцировать продукцию антител В-лимфоцитами маргинальной зоны селезенки. Такие хелперные нейтрофилы отличаются от циркулирующих фенотипически и функционально. Они экспрессируют поверхностные молекулы CD40L, CD86, CD95 и секретируют фактор, активирующий В-лимфоциты (BAFF/BLyS) и лиганд, индуцирующий пролиферацию (APRIL). Под влиянием этих цитокинов происходит Т-независимая дифференцировка В-лимфоцитов в плазматические клетки и переключение синтеза секретируемых ими иммуноглобулинов с IgM на IgG и IgA [18]. Дефицит данных иммунорегуляторных цитокинов приводит к снижению количества В-лимфоцитов и неадекватному иммунному ответу на инфицирование, усиление же секреции BAFF/BLyS и APRIL может привести к нарушению толерантности иммунной системы и развитию аутоиммунных болезней [19].

Обсуждается роль нейтрофилов в регуляции функции Т-лимфоцитов. Соотношение субпопуляций цитотоксических ($CD8^+$), хелперных ($CD4^+$ Th0, Th1, Th2, Th17) и регуляторных ($CD4^+25^+FoxP3^+$) Т-лимфоцитов определяет тип иммунного ответа: клеточный, гуморальный, иммунологическая толерантность. В

зависимости от типа продуцируемых хемокинов, нейтрофилы способны избирательно инициировать миграцию Т-лимфоцитов той или иной субпопуляции, так как для каждой субпопуляции существуют специфические рецепторы. Для Th1 – CXCR3 CCR1, CCR2, CCR5, для Th2 - CCR3 CCR4, для Th17 - CCR6, для Т-регуляторных клеток -CCR8, для цитотоксических $CD8^+$ - CCR5. Под влиянием цитокинов ($IFN\gamma$, GM-CSF) в нейтрофилах может происходить экспрессия многочисленных генов (реструктуризация хроматина), на их поверхности появляются антигены МНС II класса, и нейтрофилы могут приобретать свойства антиген-представляющих клеток (АПК). Экспрессия костимулирующих молекул CD80 и CD86 усиливает пролиферацию Т-лимфоцитов [20, 21].

Исход воспаления сопровождается замещением нейтрофилов в очаге воспаления моноцитами. Выделяют 2 группы нейтрофилов N1 и N2. N1 нейтрофилы ($CD49d^+$, $CD11b^-$) обладают большим провоспалительным потенциалом, N2 – нейтрофилы ($CD49d^-$, $CD11b^+$) – противовоспалительным потенциалом [22, 23]. На поздних этапах в очаге воспаления преобладают апоптические нейтрофилы, которые вызывают дифференцировку макрофагов в M2 ($IL-10^{\text{high}}$, $IL12^{\text{low}}$) [24].

Выделяют две основных разновидности тканевых макрофагов: [25]

- резидентные, участвующие в гомеостатических процессах (обменных, регуляторных, репаративных). Они являются профессиональными антигенпредставляющими клетками
- воспалительные, являющиеся важными эффекторными клетками врожденного иммунитета. Они образуются из $CD14^{++}CD16^-$ моноцитов, которые содержат на своей поверхности множество рецепторов для воспалительных хемокинов и мигрируют в очаг воспаления

Макрофаги, участвующие в воспалении, подразделяются на M1 (имеющих большой провоспалительный потенциал) и M2 (обладающие противовоспалительным потенциалом) [26].

Исход воспаления зависит от ликвидации этиологического фактора, удаления некротических клеток, накопления апоптических клеток, появления иммунных комплексов, аннексина-1, смены цитокинов Th1 (ИЛ-1 β , ФНО, ИНФ- γ) на цитокины Th2 (ИЛ-4, ИЛ-6), секреции ИЛ-10, TGF β , синтеза резолвинов, протектинов, маресинов. Макрофаги завершают острое воспаление, активируя процессы пролиферации и регенерации и инициируют формирование приобретенного иммунитета. При сохранении источника DAMPs формируется хроническое воспаление [27].

Выводы.

Нарушение регуляции воспалительного процесса приводит к существенному изменению его течения. При этом защитный потенциал организма снижается, а механизмы разрушения тканей, наоборот усиливаются, что проявляется в хронизации процесса, переходе воспаления из нормергического в гипо- или гиперергическую форму, что приводит к тяжелым клиническим осложнениям. Поэтому процессы регуляции воспаления, причины, механизмы и последствия дисрегуляции являются предметом изучения патофизиологии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Plytycz B, Seljelid R. From inflammation to sickness: historical perspective. - 2003. -Vol.51. - N2. -P.105-109.
- 2 М.А. Пальцева, В.С. Паукова Патология в 2-х томах: учебник. - М.: Медгиз, 2010. -1024 с.
- 3 Kolaczowska E, Kubes P. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation // *Nat Rev Immunol.* - 2013. - Vol.13. - P. 159-175.
- 4 Jhunjhunwala S, Aresta-DaSilva S, Tang K. et al. Neutrophil Responses to Sterile Implant Materials // *PLoS One.* - 2015. - Vol. 10. - Is. 9. - P. 65-75.
- 5 Нестерова И.В., Колесникова Н.В. Чудилова Г.А. и со авт. Нейтрофильные гранулоциты: новый взгляд на «старых игроков» на иммунологическом поле // *Иммунология.* - 2015. - № 4. - С. 257-265.
- 6 Yoshiro Kobayashi. Neutrophil biology: an update // *EXCLI J.* - 2015. -Vol.14. - P. 220-227.
- 7 Коротина О.Л., Генералов И.И. Нейтрофильные внеклеточные ловушки: механизмы образования, функции // *Имунопатология, Аллергология, Инфектология.* - 2012. - №4. - С. 23-32.
- 8 Leshner M, Wang S, Lewis C. et al. PAD4 mediated histone hypercitrullination induces heterochromatin decondensation and chromatin unfolding to form neutrophil extracellular trap-like structures // *Front Immunol.* - 2012. - Vol.3. - P.307-310.
- 9 Rochael N.C, Guimarães-Costa A.B., T. C. Nascimento M.T.C. Classical ROS-dependent and early/rapid ROS-independent release of Neutrophil Extracellular Traps triggered by Leishmania parasites // *Sci Rep.* - 2015. - Vol. 5. - P.220-233.
- 10 Bryan Yipp B. G., Kubes P. NET osis: how vital is it? // *Blood.* - 2013. - Vol. 122. - Is.16. - P. 2784-2794.
- 11 Hang Yang, Biermann M.H., Jan Markus Brauner J.M. New Insights into Neutrophil Extracellular Traps: Mechanisms of Formation and Role in Inflammation // *Front Immunol.* - 2016. -Vol. 7. -P. 302-314.
- 12 Sangaletti S, Tripodo C, Chiodoni C. et al. Macrophage clearance of neutrophil extracellular traps is a silent process // *J Immunol.* - 2013. - Vol. 191. - P.2647-2656.
- 13 Hakkim A, Furnrohr BG, Amann K. et al. Impairment of neutrophil extracellular trap degradation is associated with lupus nephritis // *Proc Natl Acad Sci U S A.* - 2010. - Vol.107. -P. 9813-9818.
- 14 Guarnotta C, Cappetti B, Casalini P, et al. Neutrophil extracellular traps mediate transfer of cytoplasmic neutrophil antigens to myeloid dendritic cells toward ANCA induction and associated autoimmunity // *Blood.* - 2012. - Vol.120. - P. 3007-3018.
- 15 Kimberly Martinod K, Wagner D.D. Thrombosis: tangled up in NETs // *Blood.* - 2014. - Vol. 123, Is. 18. - P. 2768-2776.
- 16 Gupta S, Kaplan MJ. The role of neutrophils and NETosis in autoimmune and renal diseases // *Nat Rev Nephrol.* - 2016. - Vol.12. - Is. 7. - P. 402-412.
- 17 Van Gisbergen K.P.J.M., Ludwig I.S., Geijtenbeck T.B.H. Interactions of DC-SIGN with Mac-1 and CEACAM 1 regulate contact between dendritic cells and neutrophils // *FEBS letters.* - 2005. - Vol.579. - P. 6159-6168.
- 18 Odobasic D., Kitching A.P., Yang Y. et al. Neutrophil myeloperoxidase regulates T-cell driven tissue inflammation in mice by inhibiting dendritic cell function // *Blood.* - 2013. - Vol.121. - №20. - P. 4195-4204.
- 19 Pugal, Cols M., Barra C.M. B-helper neutrophils stimulate immunoglobulin diversification and production in the marginal zone of the spleen // *Nat Immunol.* - 2012. - Vol. 13. - Is. 2. - P.170-180.
- 20 Беляева А.С., Ванько Л.В., Матвеева Н.К., Кречетова Л.В. Нейтрофильные гранулоциты как регуляторы иммунитета // *Иммунология.* - 2016. - № 2. - С.129-133.
- 21 Takashima A, Yao Y. Neutrophil plasticity: acquisition of phenotype and functionality of antigen-presenting cell // *J Leukoc Biol.* - 2015. - Vol. 98. - №4. - P.489-496.
- 22 AbiAbdallahd, Egan C.E., Butcher B.A. Mucineutrophils are professional antigen-presenting cells programmed to instruct Th1 Th17 T-cell differentiation // *Intern. Immunol.* - 2011. - Vol.23. - №5. - P. 317-326.
- 23 Пономарев А.В. Миелоидные супрессорные клетки: общая характеристика // *Иммунология.* - 2016. - № 1. - С.47-50.
- 24 Cai W., Qin A., Guo P. et al. Clinical significance and functional studies of myeloid-derived suppressor cells in chronic hepatitis C patients // *J. Clin. Immunol.* - 2013. - Vol.33. - P. 798-808.
- 25 de Haas N., de Koning C., Spilgies L. et al. Improving cancer immunotherapy by targeting the STATE of MDSCs // *Oncoimmunology.* - 2016. - Vol. 5. - Is.7. - P. 634-642.
- 26 Condamine T., Kumar V., Ramachandran I. R. et al. ER stress regulates myeloid-derived suppressor cell fate through TRAIL-R-mediated apoptosis // *J. Clin. Invest.* - 2014. - Vol. 124. - P. 2626-2639.
- 27 Hu X., Li B., Li X. et al. Transmembrane TNF-alpha promotes suppressive activities of myeloid-derived suppressor cells via TNFR // *J. Immunol.* - 2014. - Vol. 192. - P. 1320-1331.

**М.К. БАЛАБЕКОВА, Р.Р. ТУХВАТШИН, А.Н. НУРМУХАМБЕТОВ, Н.Н. РЫСПЕКОВА, А.Н. ТОКУШЕВА,
В.В. ТРУБАЧЕВ, Ж.Е. АЛЬДЕКЕЕВА**

*С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті,
Алматы, Қазақстан.*

ҚАБЫНУ РЕГЕНЕРАЦИЯСЫНДАҒЫ ТУА БІТКЕН ИММУНИТЕТТІҢ РӨЛІ

Түйін: 20 ғасырда техникалық революция жасуша және медиаторлар, қабынуға қатысатын молекулярлы механизмдер, өзара бірімен әрекеттесу туралы білімді кеңінен зерттей бастады. Солардың, яғни қабыну медиаторлары ішінен жергілікті және жүйелі әсер ететін эффектер бар болып шықты, мысалы – бауырға әсер ететін (жедел фазада белок синтезіне жауап), сүйектің қызыл кемігі, нейроэндокринді жүйе. Соңғы онжылдықта белгілі болғаны иммунды жүйе қабынуға жауап береді. R.Dantzer пікірі бойынша қабыну – инфекциямен және басқада қоршаған орта зақымдануларына жауап ретінде ағзаның жоғары ұйымдастырылған күресі деп баға берген [12]. Қабыну мен иммунитет түсінігі жақындаған сияқты. Қазіргі кезде қабыну мен иммунды реакция ұғым ретінде қарастырылады. Қабыну процесінің регуляциясының бұзылуы оның ағымы өзгеруіне әкеледі. Бұл ағзаның қорғаныш потенциалы төмендеуіне әкеледі, ал тін бұзылысының механизмі керісінше жоғарылайды, өз кезегімен бұл қабынудың нормергиялық түрінен гипо, гиперергиялық формасына ауысуына әкеледі, өз кезегінде бұл асқынуға әкеледі.

Түйінді сөздер: Қабыну, туа біткен иммунитет, нейтрофилдер, қабыну дизрегуляциясының механизмдері.

**M.K. BALABEKOVA, R.R. TUKHVATSHIN, A.N. NURMUKHAMBETOV, N.N. RYSPEKOVA, A.N. TOKUSHEVA,
V.V. TRUBACHEV, Z.E. ALDEKEYEVA**

*Asfendiyarov Kazakh National medical university,
Almaty, Kazakhstan*

THE ROLE OF INNATE IMMUNITY IN THE REGULATION OF INFLAMMATION

Resume: In the 20th century technological revolution made it possible to expand the knowledge about the cells and mediators involved in inflammation, as well as the molecular mechanisms of their interaction. It was found that a number of inflammatory mediators have local and systemic effects, among them - effects on the liver (synthesis of proteins of acute phase response), red marrow, neuro-endocrine system. In recent decades it has become clear that the immune system is also involved in the inflammatory response. And, according to R. Dantzer, inflammation is a highly organized body's strategy to fight infection and other damaging environmental influences. [12] There has been a convergence of concepts of inflammation and immunity. Currently, inflammatory and immune reactions more and more often considered an inseparable unity. Dysregulation of the inflammatory process leads to a significant change in its course. In this case the protective potential of the body is reduced, and tissue destruction mechanisms contrary strengthened, which is manifested in the chronization of the process, the transition of inflammation from normergic to hypo- or hyperergic form, resulting in severe clinical complications.

Keywords: inflammation, innate immunity, neutrophils, mechanisms of dysregulation of inflammation