

ФОРМЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЛИМФОИДНЫХ
И ТУЧНЫХ КЛЕТОК

Первые гипотезы о формах взаимодействия мастоцитов с клетками иммунокомпетентной системы высказаны совсем недавно [1, 6, 8, 22], и это не удивительно, так как и сама постановка вопроса, и способы его решения непосредственно вытекают из новейших достижений теоретической и экспериментальной иммунологии.

Анализ данных литературы показывает, что взаимодействие лимфоидных и тучных клеток может осуществляться как минимум в следующих двух формах: дистантно и при непосредственном контакте. Сведения о дистантном влиянии лимфоидных клеток на мастоциты представлены в основном данными об эффекте опосредуемом *Ig E*-анти телами. На тучных клетках выявлены рецепторные образования [11, 12], специфически связывающие реагены в результате чего мастоциты приобретают возможность отвечать на соответствующие антигенные раздражения. Предполагается также, что активированные антигеном лимфоциты при определенных условиях могут выделять фактор, стимулирующий образование тучных клеток [4]. Значительно лучше изучены механизмы дистантного влияния, оказываемого мастоцитами на клетки лимфоидного ряда, которое осуществляется как по принципу обратной связи через изменение уровня циркулирующих реагинов, так и посредством биологически активных продуктов дегрануляции тучных клеток.

Синтез *IgE*-антител плазматическими клетками, так же как и образование антител различных классов, в значительной мере зависит от уровня циркулирующих реагинов, изменение которого во многом определяется количеством тучных клеток, числом локализованных на них рецепторов для *IgE*-антител и активностью деградации этих иммуноглобулинов протеазами мастоцитов. Бах и соавт. [3] особенно подчеркивают эффективность последнего механизма. В условиях проведенных ими экспериментов тучные клетки за 1 ч связывали 75% вводимого в среду иммуноглобулина *E*, 21—77% которого в результате инкубации с мастоцитами подвергалось разрушению протеазами, избирательно расщепляющими *IgE*.

Однако наиболее широко возможности активного влияния мастоцитов на различные иммунокомпетентные клетки, по-видимому, реализуются через биологически активные продукты их дегрануляции — прежде всего гистамин. Долгое время считалось, что значение этого медиатора в развитии воспаления, анафилаксии и иммунологических реакций ограничивается влиянием на сосудистую проницаемость, сократимость мускулатуры, секрецию желез. Однако, как показали результаты работ последних лет, гистамин может модулировать функции лейкоцитов, оказывая прямое влияние на клетки, участвующие в иммунном ответе. Установлено, что биологическое действие гистамина осуществляется через специфические рецепторы, локализующиеся на плазматической мембране клеток. Результаты определения лимфоцитов, несущих рецепторы к гистамину, показали, что они встречаются среди различных субпопуляций *T* и *B* клеток, включая клетки регуляторы и эффекторы иммунного ответа [13, 15, 16, 17, 19, 23].

Взаимодействие гистамина с соответствующими рецепторами приводит к увеличению в лимфоцитах концентрации внутриклеточного цАМФ за счет активации связанной с мембраной аденилциклазы [2]. Известно, что изменения концентрации внутриклеточного цАМФ в зависимости от их выраженности и исходного уровня, а также от функционального состояния клетки, могут сопровождаться разнообразными изменениями лимфоцитов, включая их стимуляцию или ингибицию. Указанные обстоятельства объясняют многообразие проявлений влияния гистамина на иммунную систему и зави-

симось его результатов от особенностей тест-системы. Данные литературы о влиянии гистамина на иммунокомпетентные клетки приведены в таблице.

Влияние гистамина на различные функции лейкоцитов

Доза гистамина	Функция лейкоцитов	Тип лейкоцитов	Авторы
$2 \cdot 10^{-5} M$	Увеличение числа <i>Thy-1</i> , <i>TL</i> -антигенов	Тимоциты 14-дневных эмбрионов мыши	Singh, Owen, 1976 [20]
$3 \cdot 10^{-4} M$ — $3 \cdot 10^{-7} M$	Торможение образования <i>E</i> -розеток	Лейкоциты больных аллергией	De Cock W., De Creé J., Verhaegen H., 1977 [7]
$10^{-4} M$	Отмена индуцированной антигеном иммунной супрессии	Клетки селезенки, инкубированные <i>in vitro</i> с антигеном (<i>TG</i>)- <i>Pro-L</i>	Weinstein, Melmon, 1976 [24]
$10^{-4} M$	Ослабление супрессивного действия клеток-супрессоров на <i>Ig M</i> , <i>Ig G</i> -анти-телообразование	Клетки селезенки intact-ных мышей или мышей, иммунизированных эритроцитами барана	Weinstein, Melmon, 1976 [24]
1 мкг (10^{-4} — $9 \cdot 10^{-5} M$)	Подавление <i>Ig M</i> -бляшкообразования	Клетки селезенки, стимулированные <i>in vitro</i> эритроцитами лошади	Fallan et al., 1975 [8]
$10^{-5} M$	Подавление бляшкообразования (<i>Ig M</i> , <i>Ig G</i>)	Клетки селезенки мышей, иммунизированных эритроцитами барана	Melmon et al., 1974 [16]
$10^{-5} M$	Угнетение цитолитической активности	Спленоциты мышей, иммунизированных клетками мышинной мастоцитомы	Plaut et al., 1975 [17]
10^{-3} — $10^{-4} M$	Подавление продукции ФУМ и пролиферации лимфоцитов	Клетки лимфоузлов intact-ных и иммунизированных морских свинок	Rochlin et al., 1978 [18]
10^{-5} — $10^{-7} M$	Торможение выделения гистамина	Базофилы человека	Lichtenstein, 1975 [14]

Значительный интерес, особенно для медицинской практики, представляют данные литературы, свидетельствующие о возможности существенных изменений чувствительности лимфоцитов человека к гистамину в условиях патологии. Так, в опытах *in vitro* показано, что у больных аллергическими заболеваниями, в отличие от здоровых людей, гистамин тормозит образование *T*-лимфоцитами розеток с эритроцитами барана (*E* РОК) [7]. Повышение чувствительности лимфоцитов к ингибирующему действию гистамина у больных атопией детей выявлено также при изучении уровня синтеза ДНК, который оценивали по включению 3H -тимидина в ответ на ФГА и Кон А [21]. Авторы предполагают, что гистамин ингибирует, в основном, *T*-супрессоры, в результате чего повышается продукция *Ig E*-антител.

Из представленных данных следует, что гистамин, подобно дифференцировочным факторам тимуса, может ускорять созревание незрелых лимфоидных клеток, но, в отличие от тимозина, может также угнетать эффекторные функции лимфоцитов.

Указанная особенность влияния гистамина на иммунокомпетентные клетки весьма целесообразна, поскольку позволяет организму ограничивать развитие иммунопатологии. Таким образом, через гистамин и, возможно, другие продукты дегрануляции тучных клеток замыкается обратная связь, существующая между специализированной системой специфического иммунитета и клетками мастоцитарной системы, дополняющей реакции специфического иммунитета защитными факторами неспецифического воспаления.

Контактные взаимодействия мастоцитов с иммунокомпетентными клетками могут осуществляться в виде периполеза, что было показано с помощью метода микрокино-

съемки перитонеальных тучных клеток и аутолимфоцитов [6]. Установлено, что одиночные или объединенные в группы лимфоидные клетки способны временно или постоянно контактировать с мастоцитами, что проявляется в миграции лимфоцитов по поверхности тучных клеток. Обнаруженное явление связывают с реакциями иммунитета.

Другой формой непосредственного взаимодействия мастоцитов с лимфоцитами является образование масто-лимфоцитарных розеток (МЛР) [1]. В опытах *in vitro* нами показано, что при инкубации тучных клеток с лимфоцитами последние прочно присоединяются к части мастоцитов, в результате чего образуются характерные фигуры розеток (1 тучная клетка и 3 и более лимфоцитов). МЛР образуются в сингенной и, в меньшем количестве, в аллогенной и ксеногенной системах лимфоидными клетками тимуса, селезенки, лимфоузлов, перитонеального экссудата и костного мозга. Реакция розеткообразования идет только в присутствии солей Ca^{2+} . В образовании МЛР активно участвуют как тучные клетки, так и лимфоциты. При этом мастоциты новорожденных способны присоединять лимфоциты так же эффективно, как и тучные клетки взрослых, тогда как способность лимфоцитов к розеткообразованию увеличивается с возрастом.

Обработка лимфоцитов гистамином (10^{-4} — 10^{-6} М) в течение часа с последующим отмыванием значительно подавляет образование МЛР, в то же время обработка теми же дозами гистамина мастоцитов не меняет или даже увеличивает число МЛР. Таким образом, можно предполагать, что в реакции розеткообразования с тучными клетками принимают участие прежде всего лимфоциты, несущие рецепторы к гистамину.

Способность мастоцитов образовывать розетки с иммунокомпетентными клетками позволяет думать, что это их свойство имеет определенное значение в регуляции иммунного ответа. Об этом свидетельствуют данные о влиянии иммунизации на образование МЛР. Нами показано, что число розеткообразующих мастоцитов увеличивается у крыс через 5 и, в меньшей степени, через 13 дней после внутрибрюшинного введения 2×10^8 эритроцитов барана. В то же время при подкожной иммунизации той же дозой антигена количество розеткообразующих мастоцитов уменьшается по сравнению с контролем (25,8% и 13% соответственно). По-видимому, такая зависимость изменений способности мастоцитов образовывать МЛР от способа иммунизации связана с непосредственным участием мигрирующей субпопуляции тучных клеток в развитии иммунного ответа. При непосредственном контакте тучных и лимфоидных клеток, по всей вероятности, обеспечивается наиболее эффективная модуляция функций последних даже в тех случаях, когда биологически активные продукты дегрануляции мастоцитов еще не накапливаются в межклеточном пространстве.

Своеобразной формой взаимодействия лимфоцитов и мастоцитов является взаимодействие, осуществляемое в процессе дифференцировки последних из клеток лимфоидного ряда.

Формирование тучных клеток из тимоцитов мыши, помещенных на фидерный слой фибробластов, показано в экспериментах *in vitro* [9], в которых было отмечено активное митотическое деление дифференцирующихся тучных клеток.

Такие же результаты были получены Ишизака и соавт. [10], выявившими при культивировании клеток тимуса с или без фидерного монослоя фибробластов дифференцировку из тимоцитов в тучные клетки, связывающие меченый *Ig E*. Мастоциты в этих условиях могли развиваться только из клеток сравнительно молодых животных. Полученные данные свидетельствуют о том, что в тимусе содержатся предшественники тучных клеток. Авторы предполагают существование в этом органе фактора, ответственного за дифференцировку мастоцитов из клеток-предшественников.

Основываясь на результатах указанных исследований и данных о том, что у бестимусных мышей при нормальном или увеличенном содержании мастоцитов в подкожной соединительной ткани, они почти полностью отсутствуют в кишечнике, а трансплантация тимуса от нормальных мышей устраняет этот дефицит, Бернет [5] высказал гипотезу о наличии двух типов мастоцитов, по крайней мере один из которых является постмитотической формой определенной субпопуляции Т-лимфоцитов и принимает участие в иммунологических реакциях. В пользу этого предположения свидетельствуют

выявленное нами уменьшение числа МЛР, образуемых мастоцитами неонатально тим-эктомированных крыс, и тот факт, что не все тучные клетки, даже при максимальном до-бавлении к ним способных к реакции тимоцитов, могут образовывать розетки.

Литература

1. Гюллинг Э. В., Никольский И. С., Дюговская Л. А. Масто-лимфоцитарные розетки.— ДАН УССР, серия В, 1978, № 9, с. 851—853.
2. Попова Г. Н. Циклические нуклеотиды.— Арх. пат., 1976, 38, № 7, с. 78—89.
3. Bach M. K., Bach S., Brashler J. R., Ishizaka T., Ishizaka K. On the nature of the presumed receptor for Ig E on mast cells. V. Enhanced binding of 125 I-labelled Ig E to cell-free particulate fractions in the presence of protease inhibitors.— Int. Arch. Allergy and Appl. Immunol., 1978, 56, № 1, p. 1—13.
4. Burnet F. M. Mast cells in the thymus of NZB mice.— J. Path. Bact., 1965, 89, № 1, p. 271—284.
5. Burnet F. M. The probable relationship of some or all mast cells to the T-cell system.— Cell. Immunol., 1977, 30, № 2, p. 358—360.
6. Csaba G., Txörök O. Physiology of mast cells. V. Lymphocyte-mast cells peripolexis.— Acta Biol. Acad. Sci. Hung. 1974, 25, № 1—2, p. 131—133.
7. De Cock W., De Cree J., Verhaegen H. Restoration by levamisole of histamine-inhibited E rosette formation of T-lymphocytes of patients with allergie.— Int. Arch. Allergy and Appl. Immunol., 1977, 54, № 2, p. 176—182.
8. Fallah H. A., Mailard J. L., Voisin G. A. Regular mast cells. I. Suppressive action of their products on an in vitro primary immune reaction.— Ann. Immunol., 1975, 126, C, p. 669—682.
9. Ginsburg H. The in vitro differentiation and culture of normal mast cells from the mouse thymus.— Ann. N. Y. Acad. Sci., 1963, 103, p. 20—39.
10. Ishizaka T., Okudaira H., Mauser L. E., Ishizaka K. Development of rat mast cells in vitro. I. Differentiation of mast cells from thymus cells.— J. Immunol., 1976, 116, № 3, p. 745—754.
11. Ishizaka K., Temioka H. Mechanism passive sensitization. Presence of receptors for IgE on monkey mast cells.— J. Immunol., 1971, 107, № 4, p. 971—978.
12. Ishizaka T., Soto C. S., Ishizaka K. Mechanism of passive sensitization. III. Number of IgE molecules and their receptor sites on human basophil granulocytes.— J. Immunol., 1973, 111, № 2, 500—511.
13. Kedar E., Bonavida B. Histamine receptor-bearing leukocytes (HRL). I. Detection of histamine receptor-bearing cells by rosette formation with histamine-coated erythrocytes.— J. Immunol., 1974, 113, N 5, p. 1544—1552.
14. Lichtenstein L. M. Inhibition of histamine release by histamine controlled by H_2 receptor.— Int. Arch. Allergy and Appl. Immunol., 1975, 49, № 1—2, p. 143—152.
15. Melmon K. L., Bourne H. R., Weinstein Y., Sela M. Receptor for histamine can be detected on the surface of selected leukocytes.— Science, 1972, 177, N 4050, s. 707—712.
16. Melmon K. L., Bourne H. R., Weinstein Y., Shearer G. M., Kram J., Bauminger S. Hemolytic plaque formation by leukocytes in vitro. Control of vasoactive hormones.— J. Clin. Invest., 1974, 53, № 1, p. 13—21.
17. Plaut M., Lichtenstein L. M., Henney C. S. Properties of a subpopulation of T cells bearing histamine receptor.— J. Immunol., 1975, 55, N 4, p. 856—874.
18. Rochlin R. E., Greineder D., Littman B. H., Melmon K. L. Modulation of cellular immune function in vitro by histamine receptor-bearing lymphocytes: mechanism of action.— Cell. Immunol., 1978, 37, № 1, p. 162—173.
19. Shearer G. M., Melmon K. L., Weinstein Y., Sela M. Regulation of antibody response by cells expressing histamine receptors.— J. Exp. Med., 1972, 136, № 5, p. 1302—1307.
20. Singh U., Owen J. J. Studies on the maturations of thymus stem cells. The effects of catecholamines, histamine and peptide hormones on the expression of T cell alloantigens.— Eur. J. Immunol., 1976, 6, N 1, p. 59—62.
21. Strannergard I. L., Strannergard O. Increased sensitivity of lymphocytes from atopic individuals to histamine-induced suppression.— Scand. J. Immunol., 1977, 6, № 12, p. 1225—1231.
22. Voisin G. A. Suppressor cells and enhancing antibodies, immune agents of the facilitation reaction.— Immune Reactivity Lymphocytes. Develop. Exp. ant. Contr., 1976, p. 645—648.
23. Weinstein J., Sela M. Receptors for histamine can be detected on the surface of selected leukocytes.— Science, 1974, 184, № 4 132, p. 19—23.
24. Weinstein Y., Melmon K. L. Control of immune responses by cyclic AMP and lymphocytes that adhere to histamine columns.— Immunol. Communs., 1976, 5, № 5, p. 401—416.

Киевский институт отоларингологии

Поступила в редакцию
15. I. 1979 г.