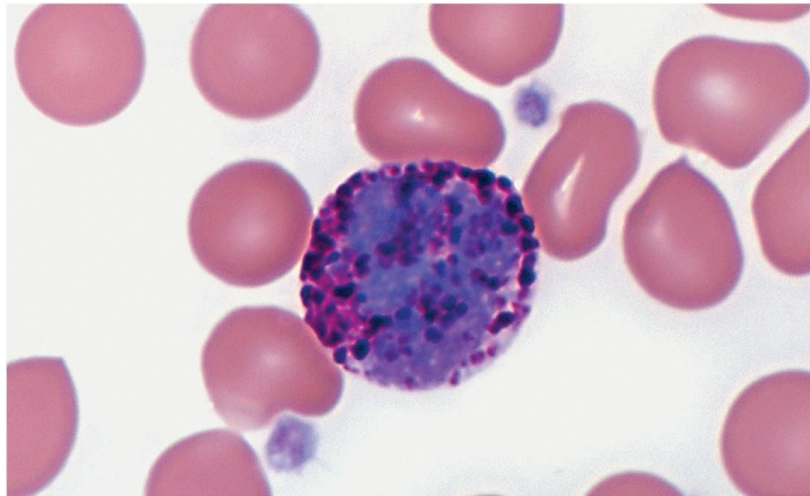


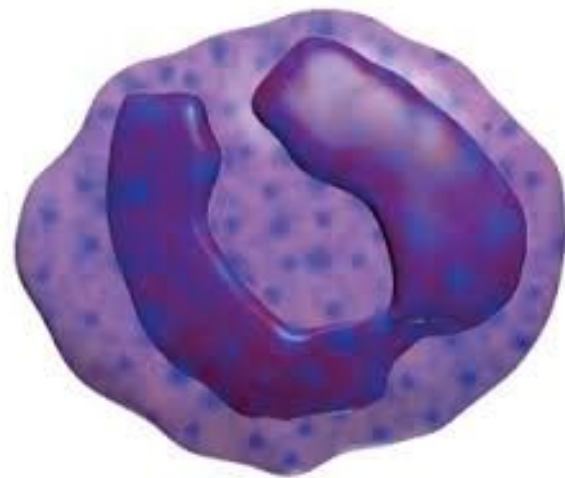
# Базофилы, тучные клетки

Презентацию подготовила Пушкина К.С., 339 группа



- *Базофильные гранулоциты или базофилы, сегментоядерные базофилы, базофильные лейкоциты* — подвид гранулоцитарных лейкоцитов. Содержат базофильное S-образное ядро, зачастую не видимое из-за перекрытия цитоплазмы гранулами гистамина и прочих аллергомедиаторов. Базофилы названы так за то, что при окраске по Романовскому интенсивно поглощают основной краситель и не окрашиваются кислым эозином, в отличие от эозинофилов, окрашиваемых только эозином, и от нейтрофилов, поглощающих оба красителя.

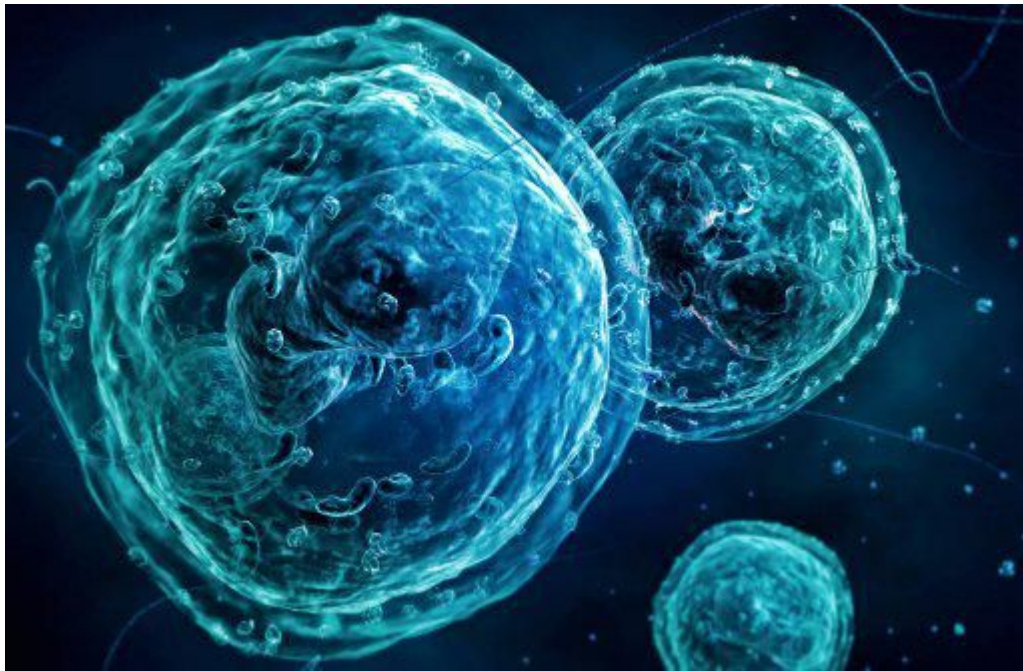
- Базофилы — очень крупные гранулоциты: они крупнее и нейтрофилов, и эозинофилов. Гранулы базофилов содержат большое количество гистамина, серотонина, лейкотриенов, простагландинов и других медиаторов аллергии и воспаления. Базофилы принимают активное участие в развитии аллергических реакций немедленного типа (реакции анафилактического шока).



Существует заблуждение, что базофилы являются предшественниками тучных клеток. Тучные клетки очень похожи на базофилов.

- Обе клетки имеют грануляцию, содержат гистамин и гепарин.
- Обе клетки также выделяют гистамин при связывании с иммуноглобулином E. Это сходство заставило многих предположить, что тучные клетки и есть базофилы в тканях.
- Кроме того, они имеют общего предшественника в костном мозге.
- Тем не менее, базофилы покидают костный мозг уже зрелым, в то время как тучные клетки циркулируют в незрелом виде и только со временем попадают в ткани.

- Благодаря базофилам яды блокируются в тканях и не распространяются по всему телу. Также базофилы регулируют свертываемость крови при помощи гепарина.



- *Тучные клетки (мастоциты, лаброциты)* — высокоспециализированные иммунные клетки соединительной ткани позвоночных животных, аналоги базофилов крови. Участвуют в адаптивном иммунитете. Тучные клетки рассеяны по соединительной ткани организма, особенно под кожей, вокруг лимфатических узлов и кровеносных сосудов; содержатся в селезенке и костном мозге. Тучные клетки играют важную роль в воспалительных реакциях, в частности, аллергических реакциях. Так же как и у базофилов, поверхность тучных клеток имеет рецепторы для иммуноглобулинов IgE.

Предполагают, что у тучных клеток и базофилов есть общий предшественник. Однако неясно, развивается ли он непосредственно из общего миелоидного предшественника или служит ответвлением одного из основных направлений миелоидной дифференцировки (эозинофильно-базофильного).

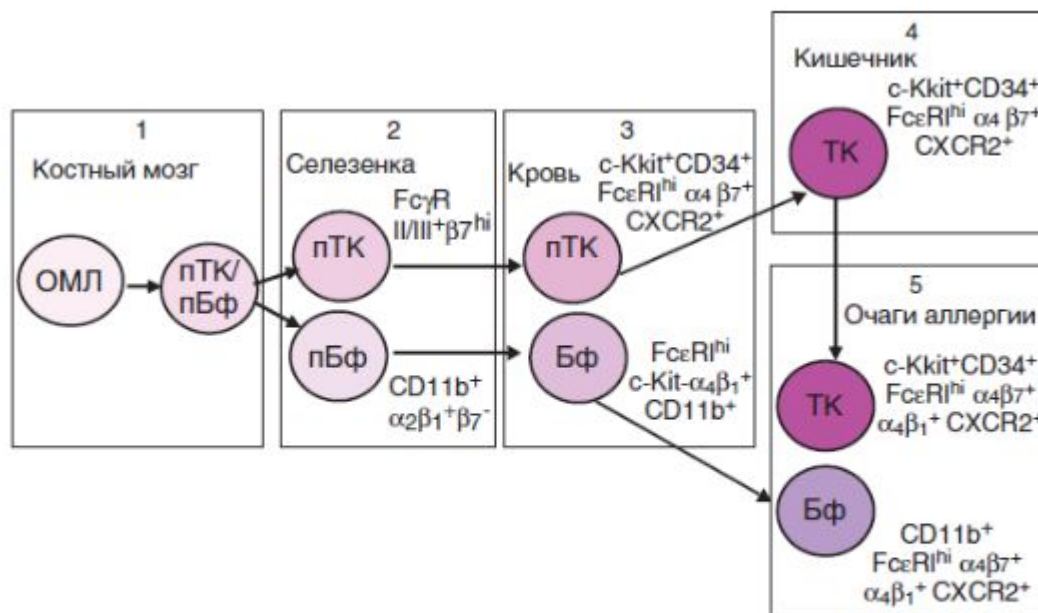


Рис. 2.4. Схема развития и миграции тучных клеток и базофилов. Рядом с кружками, обозначающими клетки, указаны их маркеры. ОМЛ — общий миелоидный предшественник; пТК — предшественник тучной клетки; ТК — тучная клетка; пБф — предшественник базофилов; Бф — базофил



- Согласно этой схеме окончательная дифференциация предшественников этих клеток происходит в селезенке.
- Базофилы могут созревать как в костном мозгу, так и в селезенке, и мигрируют в кровотоки.
- Дифференцировка тучных клеток проходит иначе: в кровотоки поступают предшественники тучных клеток (у человека эти клетки в циркуляции имеют фенотип CD13+ CD33+ CD34+ CD38+ CD117+).



- Из кровотока предшественники тучных клеток мигрируют в ткани (в наибольшем количестве — в слизистую оболочку кишечника), где и завершается созревание мастоцитов.
- Основные факторы, определяющие дифференцировку тучных клеток — SCF и IL-3; в качестве кофакторов выступают IL-4, IL-9, IL-10 и фактор роста нервов (NGF).
- В частности, эти факторы обуславливают формирование гранул и пролиферацию клеток.
- В слизистых оболочках в роли фактора, необходимого для развития тучных клеток, выступает IL-33.
- Тучные клетки сохраняют способность к делению и имеют длительный срок жизни — месяцы и даже годы.

- Мембранный фенотип тучных клеток выражается формулой  $Fc\epsilon RI^+ CD13^+ CD29^+ CD45^+ CD117^+ CD123^+$ .
- Среди мембранных молекул тучных клеток наиболее важны для реализации их функции высокоаффинные рецепторы IgE —  $Fc\epsilon RI$ .

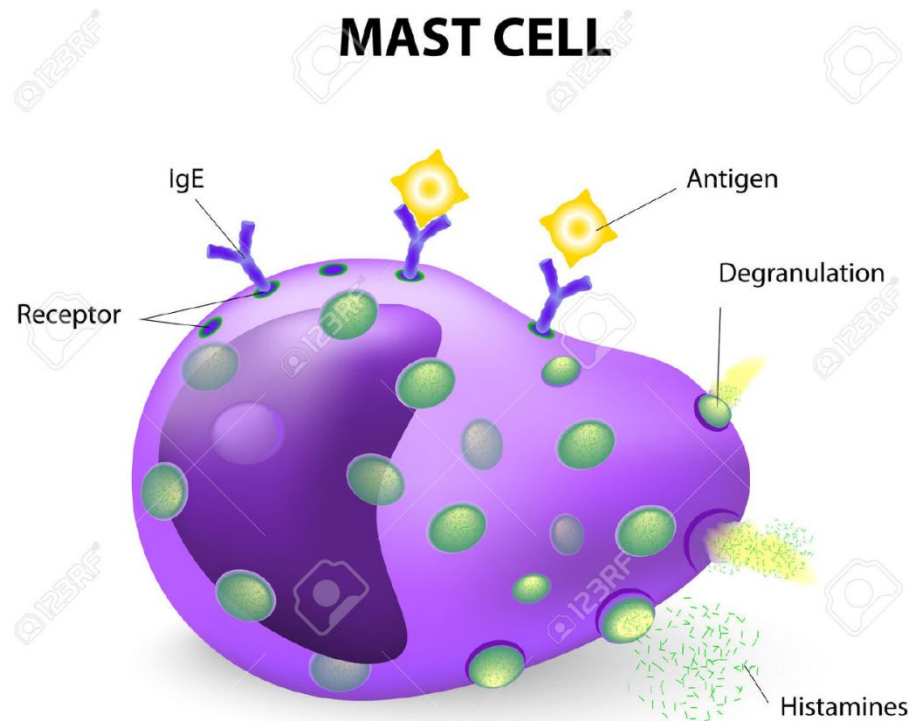


Таблица 2.4. Разновидности тучных клеток человека

Свойство	Мукозные тучные клетки	Серозные тучные клетки
Локализация	Слизистая оболочка кишечника, <i>lamina propria</i> респираторного тракта	Кожа и подслизистый слой кишечника
Основные протеазы	Триптаза	Триптаза, химаза, катепсин G, карбоксипептидаза
Активация	IgE-зависимая	IgE-зависимая и IgE-независимая
Протеогликаны	Хондроитинсульфат	Гепарин
Эйкозаноиды	LTC <sub>4</sub> >PGD <sub>2</sub> (↓)	PGD <sub>4</sub> >LTC <sub>4</sub>
Секретируемые цитокины	IL-5 > IL-4, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-13, IL-16, TNF $\alpha$ , GM-CSF, SCF, TGF $\beta$ ,	IL-3, IL-4 > IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-13, IL-16, TNF $\alpha$ , SCF
Число Fc $\epsilon$ RI на клетке	Около 100 000	Около 10 000
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

- Тучные клетки локализуются в подслизистом слое слизистых оболочек (особенно в кишечнике), соединительнотканном слое кожи (дерме), серозных оболочках, селезенке, периваскулярной соединительной ткани.
- В 1 г названных тканей содержится  $10^4$ – $10^6$  тучных клеток.
- Мастоциты легко идентифицировать по окрашиваемости толуидиновым синим или алциановым синим.

- Выделяют два варианта тучных клеток: слизистые, или мукозные (тип t), и серозные (тип ct) (табл. 2.4).
- Названия отражают 2 главных отличительных признака этих клеток — преимущественную локализацию и преобладающий тип протеаз (триптазы — t или хемотриптазы — ct).
- Оба типа тучных клеток происходят из костного мозга, но только клетки t-типа в своем развитии зависят от тимуса и отсутствуют у генетически бестимусных мышей.
- Продолжительность жизни серозных тучных клеток выше, чем слизистых.

- Основной ростовой фактор для клеток обоих типов — SCF; в качестве кофактора для слизистых тучных клеток выступают IL-3 и IL-4, для серозных — только IL-3.
- Преобладающий тип протеогликана в слизистых тучных клетках — хондроитинсульфат, в серозных — гепарин.
- На поверхности мукозных мастоцитов экспрессировано больше FcεR1, они содержат больше IgE в цитоплазме, чем серозные.
- Тучные клетки разных типов различаются также интенсивностью секреции эйкозаноидов: в слизистых тучных клетках больше лейкотриенов, в серозных — простагландина.

- Несмотря на существенные различия, до конца не известно, являются ли эти разновидности тучных клеток истинными субпопуляциями или представляют фенотипические варианты единой популяции тучных клеток, дифференцирующиеся под влиянием факторов микроокружения.
- У разных типов тучных клеток микроокружение различается: мастоциты типа t локализованы главным образом в подслизистом слое мукозы, а тучные клетки типа ct — в серозных полостях, дерме и миндалинах.
- Участие в защите от паразитов и развитии аллергических реакций доказано только для слизистых тучных клеток (типа t), тогда как серозные мастоциты причастны скорее к развитию склеротических процессов.



- Перекрестное связывание рецепторов FcεR1 комплексами IgE-антител с аллергенами обуславливает высвобождение содержимого гранул (дегрануляцию) и проявление всех основных реакций гиперчувствительности немедленного типа.
- Дегрануляция может быть вызвана также повышением содержания внутриклеточного цАМФ или концентрацией в цитозоле ионов Ca<sup>2+</sup>.
- Дегрануляция не сопровождается гибелью клеток — гранулы после выброса регенерируют.
- Тучные клетки несут некоторые патогенраспознающие рецепторы (TLR-2, TLR-3, TLR-4), что позволяет им распознавать патогены и их продукты напрямую.

- Спектр цитокинов, секретируемых тучными клетками, сходен со спектром цитокинов, продуцируемых Т-хелперами 2-го типа: IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13, GM-CSF.
- Тучные клетки вырабатывают также провоспалительные (IL-1, IL-8, IL-12, IL-18, IL-21, IL-23, TNF $\alpha$ ) и гомеостатические цитокины (IL-7 и IL-15), а также TGF $\beta$ , некоторые хемокины и интерфероны основных типов.
- IL-4, TNF и GM-CSF мастоциты вырабатывают спонтанно, образование остальных цитокинов индуцируется стимуляторами.
- Активированные тучные клетки продуцируют ряд пептидных ростовых факторов (сосудистый — VEGF, фибробластный — FGF, фактор роста нервов — NGF).
- Спектр секретируемых цитокинов (особенно спонтанная выработка IL-4) определяет иммунорегуляторную функцию тучных клеток, главное проявление которой — участие в индукции

- Для тучных клеток характерны поверхностные маркеры: CD117 (c-Kit) — рецептор для SCF и CD123 — рецептор для IL-3. SCF и IL-3 (помимо их роли в качестве факторов, определяющих развитие тучных клеток) служат основными факторами роста зрелых мастоцитов.
- Тучные клетки несут на своей поверхности также высокоаффинные Fcγ1-рецепторы и рецепторы для компонентов комплемента C3b и C3d (мукозные тучные клетки лишены CR1), что свидетельствует об их участии в реакциях врожденного иммунитета.
- На поверхности тучных клеток присутствуют молекулы МНС обоих классов; наличие МНС-II, а также костимулирующих молекул CD86 придает мастоцитам способность выполнять функции АПК, особенно при индукции Th2-клеток.

- В противоположность тучным клеткам базофилы в норме представлены в кровяном русле.
- Их содержание в крови очень невелико — до 0,5% от числа лейкоцитов.
- По своей морфологии базофилы сходны как с другими типами гранулоцитов, так и с тучными клетками.
- Однако от других гранулоцитов базофилы отличаются наличием базофильных гранул, а от мастоцитов — сегментированным ядром, округлой формой и меньшей величиной.
- Для базофилов миграция в очаг аллергии — основное условие выполнения их функций.
- Базофилы мигрируют из кровотока в очаг аллергического воспаления наряду с эозинофилами и нейтрофилами.

- На них больше, чем на тучных клетках, экспрессировано рецепторов для хемотаксических факторов — бактериального формил-метионильного пептида, анафилатоксинов C3a и C5a,  $\alpha$ - и  $\beta$ -хемокинов (CXCR1, CXCR4, CCR1, CCR2, CCR3).
- Как и тучные клетки, базофилы несут на своей поверхности высокоаффинные (Fc $\epsilon$ RI) и низкоаффинные (Fc $\epsilon$ RII, или CD23) рецепторы для IgE, H2-рецепторы для гистамина.
- Однако, в отличие от мастоцитов, базофилы не экспрессируют FcR $\gamma$ I.
- Спектр TLR, экспрессируемых базофилами, значительно беднее, чем у тучных клеток.
- В отличие от мастоцитов, базофилы не несут на своей поверхности c-Kit.

- В состав базофильных гранул входят: гистамин, протеазы (химаза и триптаза) и некоторые другие ферменты, пептидогликаны (преимущественно хондроитинсульфаты), гликозаминогликаны.
- Количество гранул в базофилах меньше, чем в тучных клетках, и они содержат меньше протеаз. Спектр активных веществ, секретируемых базофилами, ограничен; он включает: лейкотриен C<sub>4</sub>, IL-4, IL-13 и ряд других цитокинов.
- Функция базофилов в тканях сходна с функцией тучных клеток — они поддерживают аллергический процесс, инициированный тучными клетками, высвобождая содержимое гранул в ответ на перекрестное связывание FcεR1.
- В отличие от тучных клеток, базофилы не способны восстанавливать гранулы.