

*Печерский А. В.¹, Печерский В. И., Асеев М. В.²,
Дробленков А. В.³, Семиглазов В. Ф.⁴*

О РОЛИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ В ПРОЦЕССЕ ОБНОВЛЕНИЯ ТКАНЕЙ

¹*Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова,
Санкт-Петербург;*

²*НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН РФ, Санкт-Петербург;*

³*Главное управление здравоохранения Санкт-Петербурга*

«Бюро судебно-медицинской экспертизы», Санкт-Петербург;

⁴*НИИ онкологии им. профессора Н. Н. Петрова, Санкт-Петербург;*

e-mail: a_pechersky@msn.com

Из яйцеклетки и клеток зародыша млекопитающего (вплоть до 8-клеточной стадии) могут образовываться клетки любого типа. После оплодотворения яйцеклетки начинается следующий этап программы развития, реализация которой приводит к образованию новой особи. Программа развития представляет собой строго определённую очерёдность биологических процессов, при которой каждый последующий этап инициируется предыдущим [3]. Любое вмешательство в данный процесс от начала мейоза оогоний и сперматогоний до формирования взрослой особи будет приводить к нарушению сформированного эволюцией механизма. Так, нарушение вышеуказанной последовательности при введении ядра дифференцированной клетки в цитоплазму яйцеклетки после удаления её собственного ядра (при клонировании) делает невозможным развитие полноценной особи [1].

Деление клеток зародыша млекопитающего после 8-клеточной стадии сопровождается началом их дифференцировки. Параллельно с развитием различных органов и тканей формируются структуры, ответственные за обновление их состава. К числу данных структур можно отнести образование плюрипотентных стволовых клеток. Плюрипотентные стволовые клетки образуются при реализации программы развития оплодотворённой яйцеклетки, являясь одним из направлений дифференцировки клеток зародыша [3].

У позвоночных большинство популяций дифференцированных клеток подвержены обновлению — они всё время погибают и замещаются новыми. В некоторых случаях новые дифференцированные клетки взрослого организма могут образовываться простым удвоением, при котором образуются две дочерние клетки того же типа (например гепатоциты). В ряде тканей конечное состояние дифференцировки несовместимо с клеточным делением. Обновление клеток в таких тканях может происходить за счёт клеток камбиальной зоны (например, базальных клеток эпидермиса или сперматогоний). Камбиальные клетки представляют собой специализированные клетки-предшественницы, которые могут делиться, но уже проявляют начальные признаки дифференцировки. При делении они дают потомство, часть которого продолжает дифференцировку, а часть остаётся низкодифференцированным [3].

Коммитированные клетки-предшественники и дифференцированные клетки, вступив на путь дифференцировки или завершив его, могут делиться ограниченное число раз [3] и не в состоянии обеспечить регенерацию ткани на протяжении всего онтогенеза. Обновление тканей на протяжении такого длительного периода невозможно без участия специализированной системы, ответственной за регенерацию. Данная система представлена плюрипотентными стволовыми клетками, которые способны дифференцироваться во все типы соматических клеток и в линию половых клеток, а также обладают способностью к самообновлению на протяжении всей жизни организма. Плюрипотентные стволовые клетки являются универсальным механизмом регенерации, сформированным в процессе эволюции [1].

Вероятно, процесс дифференцировки стволовых клеток регламентируется программой развития: соответствующая её часть инициируется клеточным окружением при миграции стволовых клеток [1]. Каждая клетка многоклеточного организма содержит определённый набор поверхностных рецепторов, дающий ей возможность специфическим образом реагировать на комплементарный набор сигнальных молекул, а также позволяющий ей связываться определённым образом с другими клетками и внеклеточными матриксом. Данный набор рецепторов представляет «морфогенетический код», который определяет организацию клеток в тканях [3]. Строгая последовательность появления экспрессии рецепторов к клеточным ростовым факторам и, возможно, такая же строгая регламентация образования (аутокринно или паракринно) самих клеточных ростовых факторов на разных стадиях дифференцировки клеток подтверждает данный вывод [1]. Примером может служить представленное в монографии Roitt I. et al. чередование экспрессии рецепторов к различным ростовым факторам при дифференцировке Т- и В-лимфоцитов [4].

Универсальность механизма регенерации, осуществляемого посредством плюрипотентных стволовых клеток, подтверждается постепенным замещением клеток реципиента клетками донора при трансплантации стволовых клеток периферической крови больным с лейкозом с подбором по системе HLA после предварительно проведённого кондиционирования. Так, через 1 год после трансплантации стволовых клеток периферической крови в составе буккального эпителия были выявлены два вида клеток, имеющих различный генотип. В одном случае 100 % клеток буккального эпителия имели генотип индивидуума, не являющегося родственником матери реципиента. В случаях когда стволовые клетки переливались от лиц другого пола, доля клеток буккального эпителия, принадлежащих противоположному реципиенту полу (полу донора), составляла от 50 % до 80 %. При несовпадении группы крови у донора и реципиента до трансплантации через 1 год после трансплантации у всех реципиентов определялась группа крови донора А [1].

Формирование и регенерация тканей, осуществляемые путём миграции клеток, представляют собой более сложный механизм по сравнению с делением и удержанием в эпителиальном слое потомков клеток-основательниц. Формирование и регенерация тканей, осуществляемые путём миграции клеток, широко распространены в природе, включая различные этапы онтогенеза человека.

В основе миграции клеток лежит образование химического агента, привлекающего мигрирующие клетки путём хемотаксиса и/или образование на поверхности клетки адгезивных молекул типа фибриноектина, обеспечивающих направленность миграции [3].

Реакции естественного иммунитета инициируются рядом химических структур. Молекулы главного комплекса гистосовместимости (major histocompatibility complex) – МНС I класса связывают и представляют на поверхности клетки пептидные фрагменты эндогенных белков. Формирование комплекса антигенного пептида с молекулой МНС I класса является непрерывно протекающим процессом. Из презентуемых пептидов 90 % являются общими для большинства различных клеток организма (ввиду множества общих для всех клеток биохимических процессов и, соответственно, большого числа общих одинаковых белков [3]) и 10 % отличаются друг от друга [2]. По-видимому, большинство из отличающихся друг от друга пептидов различных клеток отражают ткане- и клеточноспецифичную информацию. Примечательно, что доля в их составе чужеродных пептидов очень незначительна (около 1 %) [2].

Основная часть указанных пептидов происходит из сигнальных участков белков и самих молекул МНС I класса. Регулируя состав представляемых антигенов при процессинге в эндосомах, клетка определяет характер взаимодействия с другими клетками, несущими комплементарные рецепторы. Данный механизм способствует интеграции каждой отдельно взятой клетки в целостный организм. Закономерно, что ряд хемоаттрактантов, являющихся молекулами МНС I класса и обладающих ткане- и клеточноспецифичными свойствами, обеспечивают направленную миграцию стволовых клеток в строго определённые ткани [2, 4].

Направленная миграция плюрипотентных стволовых клеток невозможна без образования специфических хеморецепторов. Их появлению должны предшествовать ряд промежуточных этапов. Первоначально необходимо связывание и доставка антигенов в лимфатические узлы или иные лимфоидные органы антигенпредставляющими клетками. Данный этап обусловлен появлением при десикации у старых и интенсивно пролиферирующих клеток гликопротеинов, содержащих концевую маннозу. Антигенпредставляющие клетки осуществляют эндоцитоз антигена. В эндосомах или лизосомах происходит расщепление белков до более мелких фрагментов (цельная молекула белка без процессинга вспомогательными клетками не может быть распознана Т-лимфоцитом). Эндосомы, содержащие пептидные антигены, сливаются с эндосомами, содержащими «пустые» (не содержащие антигенного пептида) молекулы МНС II класса. В составе мембран эндосом сформировавшиеся тримерные комплексы молекул МНС II класса и антигенных пептидов выносятся на поверхность клеток [2].

Во вторичных лимфоидных органах лимфоциты прикрепляются к эндотелиальным клеткам посткапиллярных венул, протискиваются между эндотелиальными клетками и попадают через лимфатический узел в лимфатические сосуды. Такая постоянная циркуляция обеспечивает встречу лимфоцитов с антигенпредставляющими клетками, а также при их посредничестве позволяет обеспечить контакты Т-хелперов с Т-киллерами и с плюрипотентными стволовыми клетками с формированием у них соответствующих рецепторов [3].

Число постоянно гибнущих собственных клеток значительно превосходит количество микроорганизмов, проникающих во внутреннюю среду организма. Примечательно, что молекулы МНС II класса преимущественно образуют комплексы с аутологичными пептидами (продуктами МНС I класса и другими белками): 90 % из них являются общими для большинства различных клеток организма, 10 % — отличаются между собой и только 1 % из числа последних составляют чужеродные антигены. Презентация 99 % аутологичных пептидов молекулами МНС II класса [3] свидетельствует о последующем формировании значительной доли комплементарных рецепторов именно к аутоантигенам [1].

Связывание Т-хелпера с комплексом антиген — молекула МНС II класса антигенпредставляющей клетки при участии вспомогательных молекул приводит к активации Т-хелпера. Основой Т-клеточного распознавания является иммунодоминантность — зависимость активации рецепторов Т-клеток от сродства антигенного пептида молекуле МНС II класса (степени отличия антигена от собственных молекул организма). Преобладание аутоантигенов при образовании комплексов с молекулами МНС II класса свидетельствует о том, что Т-клеткам чаще приходится заниматься распознаванием «изменённого своего» и значительно реже распознаванием «чужого» [2].

По-видимому, распознавание Т-хелперами «изменённого своего» может приводить к активированию не только Т-киллеров, но и плюрипотентных стволовых клеток (с образованием специфичных рецепторов для антигенов, презентуемых молекулами МНС I класса) для одновременной (с уничтожением изменённых клеток) репарации повреждённого участка ткани. Соотношение видов активируемых клеток, возможно, определяется степенью отличия презентуемого антигена от собственных молекул [1].

Активация плюрипотентных стволовых клеток с образованием комплементарных рецепторов, по-видимому, также осуществляется через посредничество антигенпредставляющих клеток. Вероятность встречи Т-хелперов и плюрипотентных стволовых клеток (при их постоянной циркуляции через вторичные лимфоидные органы) с антигенпредставляющими клетками значительно выше по сравнению с возможностью возникновения контакта между ними самими. По аналогии с процессом активации цитотоксических Т-клеток следующим этапом должно быть оказание Т-хелперами активирующего действия на антигенпредставляющие клетки. Активированные антигенпредставляющие клетки через молекулу МНС II класса с антигеном (по аналогии с взаимодействием с Т-клеточным рецептором цитотоксической Т-клетки) получают возможность связаться с рецепторами плюрипотентных стволовых клеток с последующим образованием тканеспецифических рецепторов на их поверхности. Появление тканеспецифических «хоминг-рецепторов» определяет пути миграции лимфоцитов [2] и, возможно, стволовых клеток к местам воспаления, включая места гибели старых клеток [1]. Т-супрессоры (Ts) регулируют данные процессы [2].

Образование хемоаттрактантов, в числе которых выступают антигены МНС I класса, и формирование у плюрипотентных стволовых клеток комплементарных им рецепторов (через представление аутоантигенов молекулами МНС II класса) представляется наиболее подходящим объяснением направленной миграции

плюрипотентных стволовых клеток к определённым клеткам и тканям [1]. Участие плюрипотентных стволовых клеток и возможное посредничество антиген-представляющих клеток, Т-хелперов/Т-супрессоров в комплексе с молекулами МНС I класса/II класса позволяют предполагать, что именно иммунная система ответственна за регенерацию тканей организма. Значительное преобладание аутоантигенов (99 %) среди пептидов, представляемых молекулами МНС II класса, показывает, что участие в процессах регенерации является важнейшей (а может быть, и ведущей) функцией иммунной системы [1].

Заселение тимуса стволовыми клетками необходимо не только для последующего образования Т-клеток, но и для поддержания нормального функционального состояния эпителия тимуса – для формирования эпителиального ретикулума и кортико-медуллярной структуры тимуса в онтогенезе. В процессе данных контактов клетки микроокружения тимуса передают Т-лимфоцитам информацию об антигенах собственных тканей, а также, по-видимому, формируют у них тип ответных реакций на презентуемые антигены [2]. При трансплантации аллогенных плюрипотентных стволовых клеток эпителиальные клетки микроокружения тимуса будут формироваться, в том числе, и из трансплантируемых клеток. Соответственно, в процессе обучения Т-лимфоциты дополнительно начнут воспринимать в качестве «своих» антигены донора. Трансплантация стволовых клеток/костного мозга приводит к формированию химерной особи. Данная особь, в частности, будет обладать плюрипотентными стволовыми клетками двух различных генотипов, образовавшими колонии в костном мозге. Последующая миграция стволовых клеток двух генотипов в тимус и обновление его собственных клеток микроокружения приведёт к формированию Т-лимфоцитов, воспринимающих антигены собственного организма и антигены донора как «свои». Отсутствие реакции отторжения у пациентов через 1 год после пересадки стволовых клеток периферической крови на клетки буккального эпителия, имеющих в 50–100 % случаев генотип донора, подтверждает данное заключение. Теоретически химерному реципиенту могут быть пересажены от исходного донора любые ткани или органы без риска последующего отторжения. При трансплантации аллогенных стволовых клеток принципиальным является соблюдение идентичности донора и реципиента по группе крови и полу, напротив, совпадение их антигенов системы HLA большого значения не имеет [1].

ЛИТЕРАТУРА

1. Печерский А. В., Печерский В. И., Асеев М. В., Дробленков А. В., Семиглазов В. Ф. Некоторые аспекты процесса регенерации, осуществляемой посредством плюрипотентных стволовых клеток // Цитология. 2008. Т. 50. № 6. С. 511–520.
2. Ярилин А. А. Основы иммунологии. М.: Медицина, 1999.
3. Alberts B., Bray D., Lewis J., Raff M., Roberts K., Watson J. D. Molecular biology of the cell. Moscow: Mir, 1994.
4. Roitt I., Brostoff J., Male D. Immunology. Moscow: Mir, 2000.