

Зимнуров Айдар Раилевич

лаборант-исследователь, бакалавр

Бережко Анастасия Евгеньевна

медицинский лабораторный техник, бакалавр

Фирсова Наталья Викторовна

канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник

Антонова Елена Ивановна

д-р биол. наук, профессор, директор

Научно-исследовательский центр фундаментальных и прикладных

проблем биоэкологии и биотехнологии ФГБОУ ВО «Ульяновский

государственный педагогический университет им. И.Н. Ульянова»

г. Ульяновск, Ульяновская область

DOI 10.31483/r-168028

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ СИГНАЛЬНЫХ ПУТЕЙ И ФАГОЦИТАРНОЙ АКТИВНОСТИ В СИСТЕМЕ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА У ДЕТЕЙ

Аннотация: в статье рассматриваются молекулярные и клеточные механизмы фагоцитоза, а также влияние специфических внутриклеточных сигнальных путей (TLR, PI3K/AKT, Hippo, mTOR) на функциональную активность тканевых макрофагов и полиморфноядерных нейтрофилов и механизмам аллергического «перепрограммирования» фагоцитов с позиции возрастной динамики созревания иммунной системы у детей.

Ключевые слова: фагоцитоз, внутриклеточные сигнальные пути, макрофаги, нейтрофилы, врожденный иммунитет, аллергия, педиатрия, поляризация макрофагов.

Врожденная иммунная система представляет собой эволюционно древнюю, высококонсервативную первую линию защиты организма от вторжения экзогенных патогенов. Ключевую роль в обеспечении неспецифической резистентности, клиренсе апоптотических телец и поддержании тканевого гомеостаза играют

«профессиональные» фагоциты – полиморфноядерные нейтрофилы, моноциты крови и гетерогенная популяция тканевых макрофагов [4; 6], функциональная активность которых напрямую зависит от сложной сети внутриклеточных сигнальных путей, которые с высокой точностью транслируют внешние стимулы во внутриклеточный ответ [3; 4].

Формирование полноценного клеточного иммунитета у детей представляет собой непрерывный процесс, претерпевающий значительные изменения. Эта возрастная динамика сопровождается поэтапным созреванием рецепторного аппарата фагоцитов и оптимизацией внутриклеточной передачи сигналов. Установлено, что у детей грудного и раннего возраста (до 3 лет) отмечается транзиторное снижение резервного пула нейтрофилов в костном мозге и их хемотаксической активности в тканях [4; 11]. Данный феномен объясняется физиологически сниженной экспрессией молекул адгезии (в частности, L-селектина и интегрина Mac-1), что замедляет процесс краевого стояния (маргинации) и диапедеза лейкоцитов через эндотелий капилляров. Кроме этого, моноциты обладают уникальным метаболическим и транскриптомным профилем. Отмечено, что после фагоцитоза патогенов или контакта с аллергеном у моноцитов часто наблюдается задержка индуцированного фагоцитозом клеточного апоптоза (PICD – phagocytosis-induced cell death). В дошкольном и младшем школьном возрасте (от 4 до 10 лет) постепенно нарастает способность нейтрофилов к генерации активных форм кислорода (АФК), однако в этот же период иммунная система наиболее уязвима к сдвигу в сторону Th2-ответа, что клинически манифестирует в виде атопического марша [1; 8]. Задержка элиминации моноцитов в очаге воспаления, регулируемая гиперактивностью сигнального пути mTOR, может способствовать поддержанию системных аллергических реакций вплоть до подросткового возраста (12–15 лет), когда гормональная перестройка вновь модулирует иммунный статус организма [3; 11].

Биохимические и клеточные этапы фагоцитоза.

Фагоцитоз энергозатратный, динамичный и строго упорядоченный процесс, инициируется распознаванием мишени, чему способствует опсонизация – покрытие микроорганизмов или аллергенных комплексов антителами (преимущественно IgG) и фрагментами системы комплемента (C3b, iC3b) [4]. Взаимодействие опсонизированной частицы со специфическими рецепторами фагоцита (FcγR, рецепторы комплемента CR1, CR3, CR4) приводит к их латеральной диффузии в плазматической мембране и кластеризации [9]. В свою очередь кластеризация рецепторов запускает мощный внутриклеточный каскад – активируются тирозинкиназы семейства Src и Syk, с последующим фосфорилированием адаптерных белков и активации фосфоинозитид-3-киназы (PI3K) [4]. Фосфорилирование стимулирует ферменты группы малых ГТФаз семейства Rho (Rac1, Rac2, Cdc42) управляющие комплексом WASP/Arp2/3, который инициирует полимеризацию глобулярного G-актина в фибриллярный F-актин [6]. Возникающая реорганизация цитоскелета приводит к образованию псевдоподий, которые обволакивают мишень, формируя первичную фагосому [4]. Созревание фагосомы сопровождается последовательной сменой маркеров (от Rab5 к Rab7) и слиянием с лизосомами. На мембране, замкнувшейся фаголизосомы собирается мультикомпонентный ферментный комплекс NADPH-оксидазы, который состоит из мембранных субъединиц gp91phox, p22phox и цитозольных p47phox, p67phox, p40phox [4]. Активация этого комплекса вызывает «респираторный взрыв» – восстановление молекулярного кислорода до супероксид-анион радикала, из которого под действием супероксиддисмутазы образуется перекись водорода. Параллельно происходит дегрануляция тканевых базофилов (тучных клеток): приводит к высвобождению в очаг воспаления цитотоксические ферменты (миелопероксидазу, эластазу), которые в синергии с АФК полностью разрушают структуру патогена [6].

Молекулярная архитектура ключевых сигнальных путей.

Сигнальные пути выступают главными трансляторами внешних стимулов во внутриклеточный метаболический и генетический ответ, определяя не только

эффективность фагоцитоза, но и вектор развития воспалительной или аллергической реакции. Выделяют несколько сигнальных путей.

Сигнальный путь Toll-подобных рецепторов (TLR). TLR распознают консервативные микробные паттерны (PAMPs) и молекулы, ассоциированные с повреждением (DAMPs – Damage-Associated Molecular Patterns, молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждением). DAMPs это эндогенные молекулы опасности, они высвобождаются поврежденными или погибающими клетками. Являются триггерами для иммунной системы, запуская «стерильное» (неинфекционное) воспаление. Также взаимодействие лиганда с TLR приводит к рекрутированию адаптерного белка MyD88, активации киназ семейства IRAK и фактора TRAF6. Итогом становится транслокация в ядро транскрипционного фактора NF-κB и транскрипция генов провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α) [6]. У детей, склонных к атопии, наблюдается полиморфизм и измененная экспрессия TLR2 и TLR4 на мембранах фагоцитов, что на фоне дисбиоза барьерных тканей ведет к гиперреактивности [2; 8].

Многокомпонентный каскад *сигнального пути PI3K/AKT/mTOR* является важнейшим молекулярным драйвером клеточного выживания и иммуноопосредованных аллергозов [10]. PI3K катализирует превращение фосфолипида PIP2 в PIP3, что привлекает к мембране киназу АКТ. Активированная АКТ фосфорилирует множество мишеней, в том числе комплекс mTOR (мишень рапамицина млекопитающих) [11]. mTOR выступает центральным сенсором нутритивного и иммунного статуса клетки. У детей с тяжелым течением атопического дерматита и бронхиальной астмы дисрегуляция данного пути приводит к избыточной пролиферации клеток, угнетению процессов аутофагии в макрофагах и снижению барьерной функции эпителия [1; 10].

Сигнальный путь Hippo активно участвует в иммунном ответе. В альвеолярных и тканевых макрофагах при фагоцитозе специфических аэроаллергенов блокируются основные киназы пути Hippo (LATS1/2), что позволяет коактиваторам YAP/TAZ проникать в ядро, с последующим повышением экспрессии белка Jag1

на поверхности макрофага. Взаимодействие Jag1 с рецепторами Notch на наивных CD4⁺ Т-клетках стимулирует их дифференцировку в Th2- и Th17-лимфоциты, запуская мощную аллергическую реакцию [8].

Пути NOD-подобных рецепторов (NLR). Локализованные в цитоплазме сенсоры внутриклеточного стресса участвуют в сборке инфламмасом, активация которых в макрофагах приводит к конверсии прокаспазы-1 в каспазу-1, осуществляя протеолитическое созревание и выброс ИЛ-1 β и ИЛ-18, критически важных для поддержания хронического воспаления при астме [9; 10].

Аллергическое «перепрограммирование» фагоцитов и межклеточная коммуникация.

Динамика показателей гуморального и клеточного иммунитета у детей-астмиков характеризуется выраженным Th2-ответом, сопровождающимся гиперпродукцией интерлейкинов ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13 и иммуноглобулина Е (IgE) [3; 7]. В очаге аллергического воспаления нейтрофилы, первыми реагирующие на тканевой стресс, способны не только к фагоцитозу, но и к формированию нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETs), состоящих из деконденсированного хроматина и антимикробных пептидов [4]. Высвобождение гранулярных белков (например, азуроцидина) и синтез лейкотриенов нейтрофилами напрямую модулируют хемотаксис моноцитов [6].

Под воздействием высоких концентраций Th2-цитокинов (ИЛ-4 и ИЛ-13) тканевые макрофаги подвергаются фенотипическому «перепрограммированию». Происходит сдвиг транскрипции от классического провоспалительного и микробицидного фенотипа (M1, опосредованного STAT1 и IRF5) к альтернативно-активированному (M2, опосредованному STAT6 и IRF4) [3, 6]. Таким образом M2-макрофаги активно участвуют в ремоделировании и регенерации тканей (синтезируя фибронектин и TGF- β) и поддерживают хроническое аллергическое воспаление [8].

Важно отметить, что M2-макрофаги обладают значительно сниженной способностью к генерации АФК и фагоцитозу внутриклеточных бактерий [6].

Именно этот механизм объясняет высокую клиническую склонность детей с тяжелым атопическим дерматитом к вторичному вирусному или бактериальному инфицированию кожи (особенно золотистым стафилококком), так как первичная фагоцитарная защита оказывается функционально некомпетентной в условиях Th2-микросреды [1; 5]. Важную роль в разрешении воспаления играет эфферцитоз (поглощение макрофагами апоптотических нейтрофилов) [6]. При аллергии передача гранулярных компонентов от погибающих нейтрофилов может частично компенсировать сниженный противомикробный потенциал M2-макрофагов.

Таким образом, неспецифическая резистентность детского организма базируется на глубокой, многоуровневой интеграции фагоцитарной активности и внутриклеточных рецептор-опосредованных сигнальных системах. Сигнальные пути PI3K/AKT/mTOR, каскады TLR и Hippo транслируют комплексные сигналы об угрозе микроокружения, обеспечивая тонкую реорганизацию цитоскелета, запуск респираторного взрыва и координацию между пулами полиморфноядерных нейтрофилов и мононуклеарных фагоцитов. Нарушение баланса в этих сигнальных каскадах в периоды критического созревания иммунной системы у детей (от периода новорожденности до 15 лет), развивающееся на фоне генетической предрасположенности и эпигенетических факторов, неизбежно ведет к дисфункции фагоцитарного звена. Это проявляется в виде снижения эффективности клиренса патогенов, аберрантной поляризации макрофагов по M2-типу и формирования стойких, трудно поддающихся терапии хронических аллергических заболеваний [1; 3]. Глубокое понимание описанных внутриклеточных сигнальных механизмов и их возрастной эволюции открывает новые горизонты для таргетной фармакотерапии и персонализированной иммунокоррекции в педиатрической и аллергологической практике.

Список литературы

1. Особенности клеточного и гуморального иммунитета при атопическом дерматите у детей первого года жизни / Е.А. Дементьева, О.П. Гурина, А.Е. Блинов [и др.] // Педиатр. – 2019. – Т. 10, №6. – С. 35–44. – DOI: 10.17816/PED10635-44. EDN OGMGJK
2. Макарова С.Г. Роль кишечной микробиоты в формировании иммунологической толерантности у детей раннего возраста / С.Г. Макарова, М.Н. Болдырева, Т.Е. Лаврова, М.И. Петровская // Вопросы современной педиатрии. – 2021. – Т. 20, №1. – С. 15–23.
3. Хаитов Р.М. Аллергология и клиническая иммунология: руководство для врачей / Р.М. Хаитов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 336 с.
4. The formation and function of the neutrophil phagosome / E. Naish, A.J. Wood, A.P. Stewart [et al.] // Immunol Rev. – 2023. – Vol. 314, No. 1. – P. 158–180. – DOI: 10.1111/imr.13173. EDN FQIYMS
5. Microbiome composition and its impact on the development of allergic diseases / D.G. Peroni, G. Nuzzi, I. Trambusti [et al.] // Front Immunol. – 2020. – Vol. 11. – 700. – DOI: 10.3389/fimmu.2020.00700. EDN XYUYDM
6. Prame Kumar K. Partners in crime: neutrophils and monocytes/macrophages in inflammation and disease / K. Prame Kumar, A.J. Nicholls, C.H.Y. Wong // Cell Tissue Res. – 2018. – Vol. 371, No. 3. – P. 551–565. – DOI: 10.1007/s00441-017-2753-2. EDN GAITSZ
7. Udemgba C. B cells and food allergy / C. Udemgba, A. Lin // Curr Opin Pediatr. – 2021. – Vol. 33, No. 6. – P. 625–632. – DOI: 10.1097/MOP.0000000000001050. EDN LPDZEK
8. Pathogenesis of allergic diseases and implications for therapeutic interventions / J.H. Wang, L. Hu, J. Liu [et al.] // Signal Transduct Target Ther. – 2023. – Vol. 8, No. 1. – 138. – DOI: 10.1038/s41392-023-01344-4. EDN VSMTGI
9. Wicherska-Pawłowska K. Toll-Like receptors (TLRs), NOD-Like receptors (NLRs), and RIG-I-Like receptors (RLRs) in innate immunity. TLRs, NLRs, and RLRs ligands as immunotherapeutic agents for hematopoietic diseases / K. Wicherska-

Pawłowska, T. Wróbel, J. Rybka // Int. J. Mol. Sci. – 2021. – Vol. 22, No. 24. – 13397. – DOI: 10.3390/ijms222413397.

10. Brg1 aggravates airway inflammation in asthma via inhibition of the PI3K/Akt/mTOR pathway / W. Zou, F. Ding, C. Niu [et al.] // Biochem Biophys Res Commun. – 2018. – Vol. 503, No. 4. – P. 3212–3218. – DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.08.127.

11. mTOR signaling pathway and mTOR inhibitors in cancer: progress and challenges / Z. Zou, T. Tao, H. Li, X. Zhu // Cell Biosci. – 2020. – Vol. 10. – 31. – DOI: 10.1186/s13578-020-00396-1. EDN WELFAA