

В. М. Козин, Г. П. Адаменко, Л. И. Богданович, Е. В. Якиревич

**ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ
ЛИМФОКИНПРОДУЦИРУЮЩИХ ЛИМФОЦИТОВ С ГРАНУЛОЦИТАМИ
ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ И КОЖИ БОЛЬНЫХ ДЕРМАТОЗАМИ**

Кафедра дерматовенерологии (зав.— проф. Л. И. Богданович) Витебского медицинского института

Изучение механизма взаимодействия клеток иммунной системы и лейкоцитов и влияния этой кооперации на развитие и течение патологических процессов чрезвычайно актуально. Показано влияние лимфоцитов и их продуктов на функциональную активность гранулоцитов [6, 7]. Нами в предыдущих исследованиях [2] установлено, что Т-лимфоциты периферической крови больных псориазом в ответ на стимуляцию митогеном синтезируют лимфокины, которые в одних случаях ингибируют миграцию аутологических гранулоцитов крови, а в других приводят к стимуляции миграции тест-клеток. По данным других авторов, лейкоциты и их компоненты могут изменять активность иммунокомпетентных клеток [4, 13, 14]. Известно, что при дерматозах нарушены структурно-функциональные свойства не только клеток иммунной системы, но и макрофагов и гранулоцитов [3, 9]. При этом изменения выявлены и в клетках периферической крови, и в коже [5, 12]. В связи с этим изучение взаимодействия иммунокомпетентных клеток и лейкоцитов крови и кожи может раскрыть новые механизмы развития и течения кожных заболеваний.

Цель настоящей работы — изучить способность иммунокомпетентных клеток больных псориазом, микозом и чесоткой синтезировать лимфокины, изменяющие миграционные свойства гранулоцитов крови и кожи, а также определить влияние обеих популяций лимфокинчувствительных лейкоцитов на лимфокинпродуцирующую способность клеток иммунной системы.

Под наблюдением находилось 40 больных псориазом, 12 микозом стоп, 30 чесоткой и 30 практически здоровых лиц. Больные наблюдались в активной стадии заболевания, диагноз

которого был подтвержден данными анамнеза, клинического течения патологического процесса и лабораторными исследованиями.

Митогениндуцированную продукцию мононуклеарами лимфокинов изучали с помощью реакции торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ). Для этого из крови обследуемых на градиенте фикола-верографин выделяли мононуклеары и гранулоциты общепринятым способом [10]. Получали суспензию мононуклеаров концентрацией $5 \cdot 10^6$ в 1 мл культуральной среды (среда RPMI, 10 мМ глутамин, 50 мкг/мл гентамицина). К 0,2 мл суспензии клеток добавляли 0,02 мл ФГА (10 мкг/мл). В контрольных пробах вместо митогена использовали культуральную среду. Полученные смеси инкубировали при 37 °С и 5 % CO₂ в течение 45 мин и после трехкратного отмывания средой 199 клетки суспензировали до исходной концентрации в культуральной среде с 10 % инактивированной сыворотки АВ (IV) группы крови доноров. Далее смешивали равные объемы (0,1 мл) мононуклеаров с аутологичными гранулоцитами крови или клетками «кожного окна» дермального скарификата ($1 \cdot 10^7$ в 1 мл), приготовленных в той же культуральной среде. Полученными клеточными смесями заполняли капилляры и далее РТМЛ и ее учет выполняли согласно оригинальной методике [8]. В специальных исследованиях показано, что 90—95 % клеток, мигрировавших из капилляров, относятся к гранулоцитам (окраска азур-эозином).

Дермальную скарификацию производили в стерильных условиях на средней трети предплечья обследуемых. Для этого снимали эпидермис кожи площадью 0,8×0,8 см, затем фиксировали здесь камеру из оргстекла и

Продукция ФИМЛ мононуклеарами крови больных микозом стоп и чесоткой в ответ на ФГА

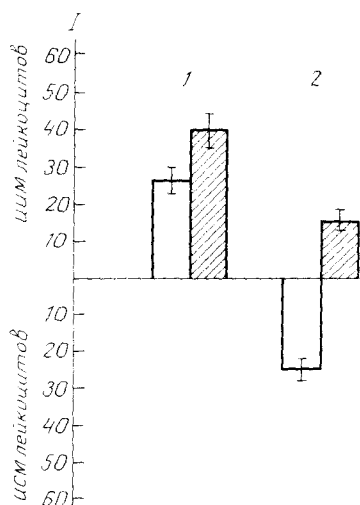
Группа обследованных	ИИМ лейкоцитов	
	периферической крови	клеток дермального скарификата
Больные микозом стоп	$39 \pm 5,13$ (n=12)	$41 \pm 8,5$ (n=12)
Больные чесоткой	$40 \pm 8,1$ (n=30)	$47 \pm 9,5$ (n=2)
Доноры	$26 \pm 4,8$ (n=30)	--

заполняли ее средой 199 с гентамицином (50 мкг/мл). Через 24 ч из камеры получали суспензию клеток, которую использовали в дальнейших исследованиях. Морфологическое исследование этих клеток (окраска азур-эозинем) показало, что 96—98 % из них составляют нейтрофилы.

Полученные результаты обработаны с применением критерия Стьюдента.

При изучении митогениндуцированной лимфокинсинтезирующей функции лимфоцитов крови больных чесоткой и микозом во всех случаях обнаружена продукция фактора ингибции миграции лейкоцитов (ФИМЛ). Как видно из таблицы, этот фактор, синтезируемый мононуклеарами обеих групп обследуемых, значительно подавлял миграцию аутологичных гранулоцитов крови по сравнению с данными, полученными у практически здоровых лиц. Обнаружено, что ФИМЛ, синтезируемый иммунокомпетентными клетками крови этих больных, подавлял миграцию аутологичных клеток «кожного окна». Индексы ингибции миграции (ИИМ) в этих случаях не отличались значимо от результатов, полученных с лейкоцитами периферической крови. Данные этой части работы указывают, что при микозе и чесотке лимфокинсинтезирующая активность клеток иммунной системы носит однотипный характер (продукция ФИМЛ) и более выражена, чем у практически здоровых людей. Кроме того, у этих больных клетки (гранулоциты) крови и кожи, отвечающие на ФИМЛ, также не различались между собой по чувствительности к указанному медиатору.

Иные результаты были получены при обследовании больных псориазом. Оказалось, что у части из них моно-



Синтез факторов, изменяющих миграцию лейкоцитов крови и «кожного окна», мононуклеарами больных псориазом в ответ на ФГА.

1 - миграция гранулоцитов крови (незаштрихованные столбики) и «кожного окна» (заштрихованные столбики) больных псориазом, мононуклеары которых синтезировали ФИМЛ; 2 - миграция гранулоцитов крови и «кожного окна» больных псориазом, мононуклеары которых в ответ на ФГА синтезировали ФСМЛ.

нуклеары крови в ответ на митоген продуцировали фактор, подавляющий миграцию лейкоцитов крови (см. рисунок). Лимфоциты других больных синтезировали фактор стимуляции миграции лейкоцитов (ФСМЛ), который мы обнаружили у больных эритродермией, тортидным, часто рецидивирующим псориазом, т. е. с тяжелым течением дерматоза. Следует отметить, что активность ФИМЛ у больных псориазом была достоверно ниже ($p < 0,05$), чем у больных микозом и чесоткой (ИИМ $25 \pm 6,1$; $40 \pm 8,1$ и $39 \pm 5,1$ соответственно). Обращает на себя внимание высокая чувствительность к ФИМЛ гранулоцитов кожи (ИИМ $40 \pm 7,4$) по сравнению с лейкоцитами крови (ИИМ $25 \pm 6,1$) тех больных псориазом, мононуклеары которых синтезировали ФИМЛ. Последующие исследования показали, что клетки «кожного окна» больных псориазом, лимфоциты которых продуцировали ФСМЛ, не были чувствительны к этому медиатору. Активированные ФГА лимфоциты крови части этих больных в присутствии аутологичных гранулоцитов крови синтезировали

ФСМЛ, который стимулировал их миграцию, однако в присутствии гранулоцитов «кожного окна» этот фактор подавлял их миграцию (см. рисунок). Следует отметить, что в этом случае величины ингибции миграции клеток «кожного окна» были значительно меньше (ИИМ $16 \pm 3,08$), чем при подавлении миграции гранулоцитов «кожного окна» больных микозом, чесоткой и псориазом, лимфоциты которых синтезировали ФИМЛ (ИИМ $41 \pm 8,5$; $47 \pm 9,5$ и $40 \pm 7,4$ соответственно).

Анализируя данные, полученные у больных микозом и чесоткой, дерматозами различной этиологии и патогенеза, можно отметить повышенную активность лимфокинсинтезирующих клеток в стадии обострения заболевания, что является отражением участия ФИМЛ в активации миграции лейкоцитов в очаги поражения кожи для их участия в течении и регуляции патологического процесса.

Можно предположить, что в крови больных псориазом присутствуют две популяции лимфокинсинтезирующих клеток, медиаторы которых реализуют свои эффекты на лейкоцитах. Одни из них продуцируют ФИМЛ, другие — ФСМЛ. Такая ситуация возможна, так как есть данные о существовании этих медиаторов, а также сообщения о том, что ФИМЛ синтезируют Т-клетки с фенотипом Т4, в то время как Т-лимфоциты фенотипа Т8 продуцируют ФСМЛ [1, 11]. Согласно результатам наших исследований, гранулоциты крови больных псориазом чувствительны как к ФИМЛ, так и к ФСМЛ, и их миграционные свойства (ингибция или стимуляция) зависят от функционального состояния соответствующей популяции лимфокинсинтезирующих клеток. В противоположность лейкоцитам крови гранулоциты кожи больных псориазом чувствительны только к ФИМЛ. Результаты наших исследований подтверждают данные других авторов о влиянии лейкоцитов и их продуктов на функцию иммунокомпетентных клеток [4, 13, 14]. Нами показано, что активированные митогеном мононуклеары части больных псориазом в присутствии лейкоцитов крови продуцируют фактор стимуляции миграции этих клеток, однако в при-

сутствии гранулоцитов «кожного окна» эти иммунокомпетентные клетки синтезируют ФИМЛ.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о функциональной гетерогенности митогениндуцированных лимфокинсинтезирующих лимфоцитов больных разными дерматозами. При одних заболеваниях (микоз, чесотка) они продуцируют ФИМЛ, при других (псориаз) — ФИМЛ и ФСМЛ. Обнаружено, что при псориазе на оба медиатора реагируют лейкоциты крови, в то время как клетки «кожного окна» реагируют только на ФИМЛ и инактивируют популяцию иммунокомпетентных клеток, синтезирующих ФСМЛ.

В ы в о д ы

1. Иммунокомпетентные клетки больных микозом и чесоткой в ответ на митоген (ФГА) продуцируют лимфокин, который подавляет миграцию аутологичных лейкоцитов крови и кожи.

2. Мононуклеары больных псориазом, стимулированные ФГА, синтезируют два лимфокина, один из которых ингибирует, а другой стимулирует миграцию гранулоцитов крови. Синтез последнего активированными иммунокомпетентными клетками отмечен у больных с более тяжелым течением заболевания, что свидетельствует о целесообразности проведения таким больным более интенсивной терапии с применением иммунокорригирующих средств.

3. Гранулоциты кожи больных псориазом чувствительны только к лимфокину ингибции миграции и не реагируют на фактор стимуляции миграции гранулоцитов крови.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Козин В. М., Адаменко Г. П. // Иммунодиагностика и иммунотерапия. — Л., 1986. — С. 133—136.
2. Козин В. М., Адаменко Г. П., Богданович Л. И., Стельмаченко Г. Э. // Вестн. дерматол. — 1987. — № 8. — С. 36—39.
3. Кожа: Строение, функция, общая патология и терапия / Под ред. А. М. Чернуха, Е. П. Фролова. — М., 1982. — С. 272—285.
4. Колвиц Р. Б., Дворак Х. Д. // Механизмы иммунопатологии / Под ред. С. Коена и др.: Пер. с англ. — М., 1983. — С. 85—108.
5. Кормейн Р. Х., Асгар С. С. Иммунология и болезни кожи: Пер. с англ. — М., 1983.

6. Маянский А. Н., Рассанов С. П. // Иммунология. — 1983. — № 2. — С. 43—46.
7. Медунинцын Н. В. Повышенная чувствительность замедленного типа. — М., 1983.
8. Новиков Д. К., Адаменко Г. П., Новикова В. И. // Бюл. эксер. биол. — 1976. — № 6. — С. 707—710.
9. Скрипкин Ю. К., Лезвинская Е. М. // Вестн. дерматол. — 1986. — № 6. — С. 31—37.
10. Boyum A. // Scand J. clin. Lab. Invest. — 1968. — Suppl. 97. — P. 77.
11. Mac Sween J. M., Rajaraman K., Rajaraman R. // Cell. Immunol. — 1986. — Vol. 101. — P. 82—92.
12. Scheper R. J., Blomberg M., Boerrigter G. U. et al. // Clin. exp. Immunol. — 1983. — Vol. 51. — P. 141—148.
13. Tchozewski H., Sulowska Z., Zeman K. // Immunol. Lett. — 1984. — Vol. 8. — P. 187—195.
14. Vischer T. L., Bretz U., Bagglioni M. // J. exp. Med. — 1976. — Vol. 144. — P. 363—369.
- V. M. Kozin, G. P. Adamenko, L. I. Bogdanovich, Ye. V. Yakirevich — FUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF INTERRELATIONS BETWEEN LYMPHOKIN-PRODUCING LYMPHOCYTES WITH PERIPHERAL BLOOD AND SKIN GRANULOCYTES IN PATIENTS SUFFERING FROM DERMATOSES

Summary — PHA-induced mononuclear production of lymphokins altering leukocyte migration was studied in patients with psoriasis, mycosis, and scabies. The findings evidence that T-cells synthesize leukocyte migration inhibition factor (LMIF) in mycosis and scabies, whereas in psoriasis they produce both LMIF and leukocyte migration stimulation factor (LMSF). Blood leukocytes of mycosis and scabies patients were more sensitive to LMIF than the cells of psoriasis patients. The 'skin fenestra' cells (granulocytes) of these patients were functionally active only in respect of LMIF, even when mononuclears synthesized LMSF, this evidencing the participation of skin leukocytes of psoriasis patients in blockage of the functional activity of LMSF-producing immunocompetent cells.

Поступила 01.03.88