

Naujienos apie eozinofilą: jų potipiai ir poveikis kvėpavimo takų nervų sistemai

NEWS ABOUT EOSINOPHIL: THEIR SUBTYPES AND EFFECTS ON THE RESPIRATORY NERVOUS SYSTEM

ANDRIUS JANUŠKEVIČIUS

LSMU MA MF Pulmonologijos klinikos Pulmonologijos laboratorija

Santrauka. Eozinofilų potipių klasifikavimas kelia vis daugiau klausimų. Yra nustatomi skirtingomis funkcijomis pasižymintys eozinofilai, kurių morfologija bei biologinės savybės yra priklausomos nuo mikroaplinkos bei organizmo būsenos. Vertinant aspektus, kad eozinofilų potipiai yra nustatomi ir kraujyje, yra keliami klausimai: ar tai eozinofilų endotipai, bręstantys kaulų čiulpuose skirtingais, ligos „konteksto“ nulemtais, mechanizmais, ar tai potipiai, kurie išsivysto audinyje veikiami ligos „konteksto“ paveiktos vietinės mikroaplinkos. Taip pat, vertinant plaučių parenchimos nervų sistemą, nustatomas itin padidėjęs su neuronais sąveikaujančių rezidentinių eozinofilų kiekis. Retai aptarinėjama tema – eozinofilų įtaka kvėpavimo takų inervacijos ir hiperreaktyvumo procesams. Eozinofilų išskiriami muskarino receptorių inhibitoriai bei įtaka sensorinio nervo įsijautrinimui yra viena pagrindinių priežasčių, lemiančių kvėpavimo takų hiperreaktyvumą sergant antro tipo astma.

Reikšminiai žodžiai: eozinofilų potipiai, eozinofilų plastiškumas, kvėpavimo takų nervų sistema, bronchų hiperreaktyvumas.

Summary. The classification of eosinophil subtypes raises more and more questions. Eosinophils with different functions are identified, whose morphology and biological properties depend on the microenvironment and the state of the organism. Assessing the aspects that identified eosinophil subtypes are found in the blood raises the question of whether it is an eosinophil endotypes that mature in the bone marrow through different mechanisms, determined by the “context” of the disease; whether these subtypes develop in the tissue under the influence of the local disease “context” affected microenvironment. Also, the lung parenchymal nervous system assessment reveals a marked increase in the number of resident eosinophils interacting with neurons. The influence of eosinophils on the process of airway innervation and hyperreactivity is rarely discussed. Inhibitors of muscarinic receptors secreted by eosinophils and their effect on sensory nerve sensitization are one of the main causes of airway hyperresponsiveness in type 2 asthma.

Keywords: eosinophil subtypes, eosinophil plasticity, airway nervous system, airway hyperresponsiveness.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.964>

EOZINOFILŲ POTIPIAI: ENDOTIPAI AR VIETINIS PLASTIŠKUMAS

Įprasto ir sumažėjusio tankio eozinofilai

Eozinofilai yra specializuotos kraujo baltosios ląstelės, kurios nuo seno buvo laikomos kaip citotoksiškos efektorinės ląstelės, tačiau pastaruoju metu atsirado duomenų, kad jie atlieka ir homeostazės išlaikymo funkciją [1]. Eozinofilai priklauso vienam iš leukocitų potipių, vadinamų granulocitais, nes citoplazminėje ląstelės dalyje yra randamas didelis kiekis granulocitams būdingų specifinių granulių, kuriose yra kaupiamos funkcijoms atlikti reikalingos medžiagos. Eozinofilai pasižymi dviem viduląstelinėmis granulių tipais: pogrulocitiniame brendimo kaulų čiulpuose stadijoje susiformuojančiomis pirminėmis granulėmis, kurių randamas sąlyginai nedidelis kiekis [2], bei eozinofilams specifinėms granulėms, kurios dar yra vadinamos kristaloidais arba antrinėmis granulėmis, susiformuojančiomis mielocito brendimo stadijoje bei turinčiomis kristalinę šerdį [3]. Eozinofilų granulėse yra saugomi

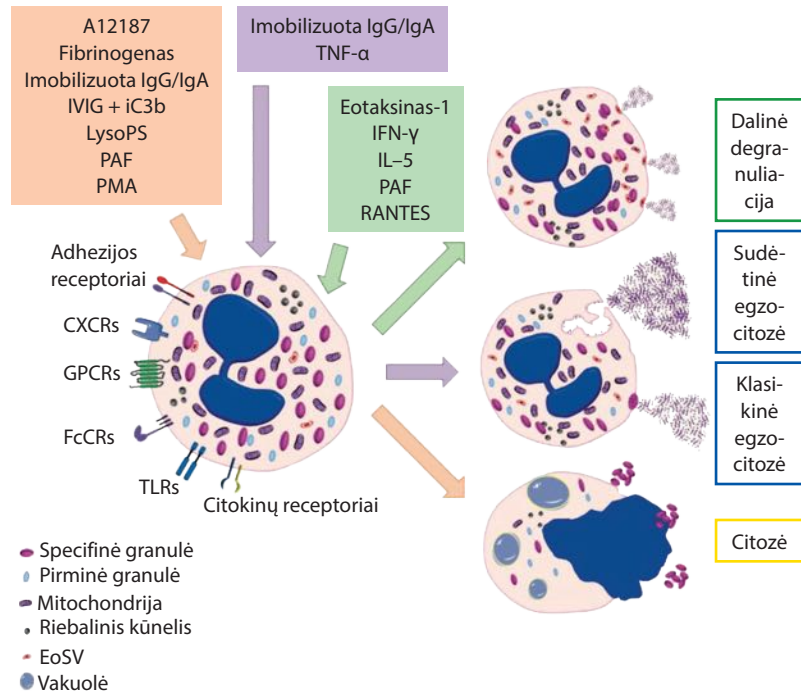
keturi pagrindiniai eozinofilų citotoksiniai baltymai: pagrindinis bazinis baltymas, eozinofilų katijoninis baltymas, eozinofilų neurotoksinas bei eozinofilų peroksidazė, kartu su daugybe skirtingų citokinų, chemokinių ir augimo veiksnių. Granulių formavimas yra ypač svarbus ir pačių eozinofilų brendimui (eozinofilopoezei), nustatyta, kad pagrindinio bazinio baltymo ir peroksidazės praradimas patikimai slopina eozinofilopoezę [4], o specifinių granulių baltymų proteolitinio apdorojimo slopinimas sumažina eozinofilų išgyvenamumą bei naujų granulių formavimąsi [3].

Eozinofilai yra glaudžiai susiję su astmos patogenezė, o jų veikimo mechanizmai yra labiausiai paremti degranuliacijos procesu, kurio metu aktyvintų eozinofilų granulių turinys yra išleidžiamas į užląstelinę erdvę [5]. Iki šiol yra žinomi keturi skirtingi mechanizmai, apibūdinantys eozinofilų degranuliacijos procesą: dalinė degranuliacija (angl. *piecemeal degranulation*), klasikinė egzocitozė, sudėtinė egzocitozė bei citolizė [6] (1 pav.). Dalinė degranuliacija yra apibūdinama kaip selektyvus ir laipsniškas granulių turinio išskyr-

Pulmonologija ir alergologija

mas, kai medžiagos yra išleidžiamos į mikroerdvę padedant pernašos pūslelėms. Klasikinė egzocitozė apibūdina procesą, kai visas granulės turinys yra išleidžiamas į užląstelinę erdvę, jai susiliejęs su eozinofilo plazminė membrana. Sudėtinė egzocitozė skiriasi nuo klasikinės tuo, kad daug viduląstelių granuliu prieš susiliedamos su plazminė membrana susijungia tarpusavyje. Galiausiai, granuliu turinys į aplinką gali būti išskiriamas po eozinofilo citolizės – neapoptotinės ląstelės mirties, kurios metu citoplazminėje dalyje formuojasi vakuolės, suyra branduolio ir plazminė membranos bei branduolio DNR kartu su nesuirusiomis granulėmis patenka į aplinką [6, 7].

Vertinant eozinofilų morfologinius požymius bei jų degranuliaciją, buvo pavartota nauja eozinofilus apibūdinanti sąvoka – granuliuotumo lygis, kuris tiesiogiai proporcingas eozinofilo, kaip pavienės ląstelės, tankiui. Ląstelės citoplazmą sudaro vanduo, druskos ir įvairios organinės molekulės. Kuo eozinofilo citoplazminėje dalyje yra daugiau granuliu, tuo mažiau yra vandens bei kitų medžiagų, o eozinofilo tankis yra didesnis. Didesnis tankis lemia ir ląstelės svorį, kuo remiantis galima visas kraujyje esančias ląsteles frakcionuoti centrifugavimo aukšto tankio gradiente metodu [9]. Taip pat, vertinant šį kriterijų, eozinofilai buvo suskirstyti į du potipius: vienas jų vadinamas įprasto arba normalaus tankio eozinofilais (nEos) (angl. *normodense eosinophils*), kitas – sumažėjusio arba mažesnio nei įprasto tankio eozinofilais (hEos) (angl. *hypodense eosinophils*) [10–12]. Nors tyrimai, kurie apibūdino eozinofilus, remiantis jų tankiu, yra atlikti seniai, į tai yra atsizvelgiama iš naujo, pirmą kartą atradus eozinofilų potipius pelių modelyje bei patvirtinus juos žmonių organizme [1]. nEos eozinofilai centrifuguojant nusėda, kai gradiento tankis yra mažesnis arba lygus 1,082 g/ml, tačiau hEos potipis nusėda tik tada, kai tankis yra didesnis nei 1,082 g/ml. Šis potipis turi mažiau pagrindinio bazinio baltymo bei yra randamas tiek sergančiųjų eozinofiline astma kraujyje, bronchoalveoliniame lavažo skystyje, tiek plaučių audinyje [10, 11]. hEos anksčiau buvo laikyti kaip nEos, bet labiau aktyvinti ir dėl to degranuliuavę, tačiau dabar manoma, kad tai yra atskiras eozinofilų potipis. Tai galima paaiškinti tuo, kad cirkuliuojantys hEos pasižymi sumažėjusiu granuliu skaičiumi bei mažesnio diametro granulėmis [13]. Todėl labiau tikėtina teorija, kad hEos bręsta skirtingu nuo nEos keliu, o tai lemia jų mažesnę granuliuotumą, nesusijusį



1 pav. Eozinofilų degranuliacijos mechanizmai

EoSV – eozinofilų „sombbrero“ pūslelės; iC3b – neaktyvus komplemento komponentas; IFN – interferonas; Ig – imunoglobulinas; IL – interleukinas; IVIG – intraveninis imunoglobulinas; LysoPS – lizofosfatidilserinas; PAF – trombocitus aktyvinantis veiksnys; TNF-α – naviko nekrozės faktorius-α. Pritaikyta remiantis [8]; © Licensee MDPI, Basel, Switzerland.

su aktyvacijos nulemta degranuliacija. Kitas svarbus skirtumas, kad hEos pasižymi padidėjusiu reaktyvumu, reaguojant į aplinkos dirgiklius. Po aktyvacijos hEos pasižymi didesniu išgyvenamumu, adhezija, deguonies metabolizmu ir reaktyviųjų deguonies formų gamyba, lyginant su nEos [12].

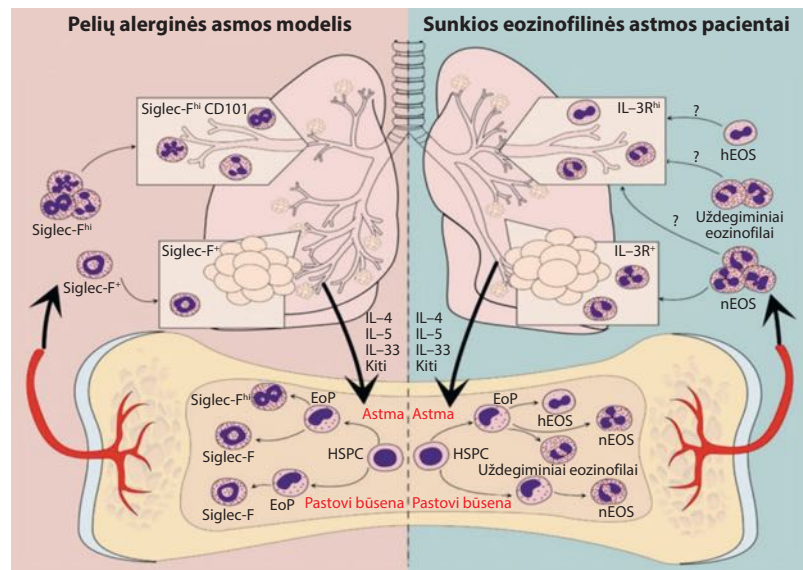
Eozinofilų endotipai ar vietinis plastiškumas?

Šiuo metu hEOS gali būti apibūdinami kaip plaučių rezidentiniai eozinofilai, o nEOS – kaip uždegiminiai eozinofilai. Eozinofilų klasifikavimas į endotipus kyla remiantis sąsajomis su astmos patogenezė. Astmos endotipai yra apibrėžiami priklausomai nuo ligos patofiziologinių mechanizmų skirtumų, o eozinofilai galėtų būti klasifikuojami atsizvelgiant į ligos „kontekstą“, kuris lemia pokyčius eozinofilų vystymuisi. Remiantis šiuo modeliu, egzistuočių klasikiniai, pastovios būsenos (angl. *steady-state*) eozinofilai, kurie yra randami sveikame organizme, bei eozinofilų endotipai, bręstantys kaulų čiulpuose iš astmos patogenezės paveiktų eozinofilų progenitorinių ląstelių. Astmos metu nustatomas didelis kiekis įvairių uždegiminių mediatorių, todėl pastarųjų paveikti eozinofilų pirmtakai lemia skirtingų eozinofilų potipių vystymąsi, kurie po aktyvacijos gali skirtis gebėjimu migruoti į tikslinį organą, prouždegiminėmis ir antiuždegiminėmis savybėmis, uždegiminių mediatorių išskyrimu.

Siekiant ištirti eozinofilų endotipus, dauguma tyrimų yra atliekami naudojant pelių modelį. Nors sergančiųjų

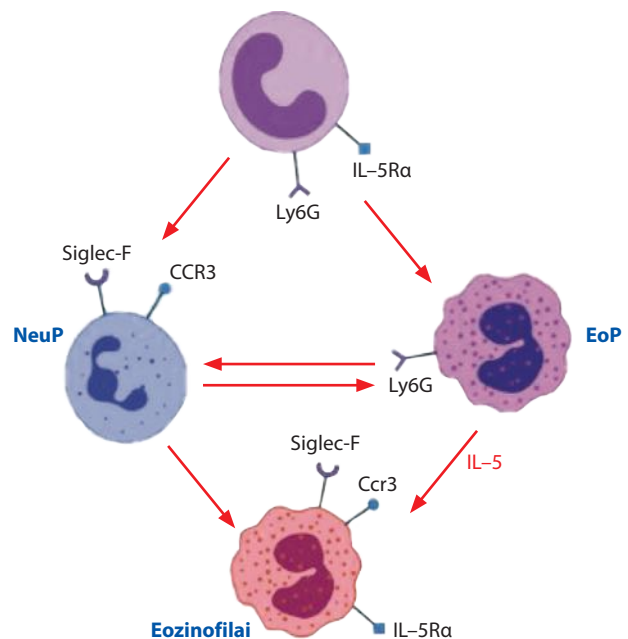
astma bei dirbtinai sukeltos astmos pelių modelio uždegiminiai mechanizmai yra panašūs, tapatinti rezultatus ląsteliniam lygmenyje yra sudėtinga. Abiem atvejais eozinofilų vystymasis prasideda nuo hematopoetinių kamieninių ir progenitorinių ląstelių bei eozinofilų progenitorinių ląstelių (2 pav.) [14]. Toliau, vertinant pelių modelį, yra nustatomi keli eozinofilų endotipai. Nedirbtinai sukeltos astmos atveju, pelėse randami tik plaučių parenchimoje esantys rezidentiniai eozinofilai, kurie neišmigruoja į kitas plaučių audinio sritis. Alerginės astmos pelių modelyje antro tipo uždegimas lemia eozinofilų progenitorinių ląstelių diferenciaciją į didelę uždegiminių Singlec-F^{hi} eozinofilų, kurie migruoja į plaučių sritį aplink jų bronchus, bet nėra randami plaučių parenchimoje, populiaciją [1]. Vertinant žmonių duomenis sveikuose asmenyse, veikiant interleukinui (IL) 5, iš eozinofilų progenitorinių ląstelių bręsta klasikiniai nEOS, tačiau, sergant sunkia eozinofiline astma, eozinofilų progenitorinės ląstelės, veikiamos uždegiminių mediatorių, gali diferencijuoti į mažiausiai tris skirtingus potipius: hEOS, kurie išskirtinai randami srityje aplink bronchus; uždegiminius eozinofilus, kurie taip pat randami šioje srityje; ir nEOS arba rezidentinius eozinofilus, kurių pagrindinė lokalizacija yra plaučių parenchima (2 pav.) [1, 10, 11].

Teorija apie egzistuojančius eozinofilų endotipus yra tvirta, bet dar mažai ištyrinėta. Ši teorija iš dalies paaiškintų randamus skirtingus eozinofilų potipius audiniuose. Eozinofilai migruoja ne tik į plaučius, bet ir į kitus organus, kuriuose randami rezidentiniai eozinofilai pasižymi skirtingu receptorių repertuaru, lyginant su kvėpavimo takų eozinofilais [16]. Taip pat pastarųjų metų tyrimų duomenys atskleidė dar daugiau įrodymų apie eozinofilų brendimą ir įnešė sumaišties į nusistovėjusią teoriją [17]. Tipinis granulocitų pirmtakas turi paviršiaus žymenis tiek brendimui į eozinofilų, tiek į neutrofilų pirmtakus (3 pav.). IL-5 lemia įprastą eozinofilų brendimo kelią, kurio metu iš granulocitų pirmtako per tarpinį eozinofilų pirmtako potipį išsivysto subrendęs eozinofilas. Tačiau nustatytas kitas galimas brendimo kelias. Egzistuoja du neutrofilų-eozinofilų pirmtakų pogrupiai: neutrofilų pirmtakai, turintys tipiniam eozinofilui būdingų žymenų, bei eozinofilų pirmtakai, turintys neutrofilams būdingų žymenų. Tokie pirmtakai, priklausomai nuo sąlygų, gali diferencijuoti ir papildyti neutrofilų arba eozinofilų populiacijas. Taip pat nustatyta, kad būtent astmos metu iš pažiūros tipiniai nepilnai subrendę neutrofilai,



2 pav. Eozinofilų endotipai

EoP – eozinofilų progenitorinės ląstelės; hEOS – sumažėjusio tankio eozinofilai; HSPC – hematopoetinės ir progenitorinės ląstelės; IL – interleukinas; CD – diferenciacijos klasteris; nEOS – įprasto tankio eozinofilai. Pritaikyta remiantis [15]; © Licensee MDPI, Basel, Switzerland.



3 pav. Granulocitų pirmtakų plastiškumas

CCR3 – C-C motyvo chemokinių receptorių 3; EoP – eozinofilų progenitorinės ląstelės; G-CSF – granulocitų kolonijas stimuliuojantis veiksnys; IL – interleukinas; Ly6G – limfocitų antigeno 6 kompleksas; NeuP – neutrofilų progenitorinės ląstelės. Pritaikyta remiantis [17].

veikiami IL-5 arba granulocitų kolonijas stimuliuojančio veiksnio (G-CSF), gali sėkmingai diferencijuoti į eozinofilus kvėpavimo takų audinyje [17].

Tačiau kita teorija apie eozinofilų potipius kvėpavimo takuose yra susijusi jau su jų pačių plastiškumu, t. y. gebėjimu diferencijuoti, priklausomai nuo specifinės plaučių vietos (angl. *niche*), į kurią eozinofilas migruoja. Remiantis šia teorija, kraujyje cirkuliuojančius eozinofilus galime vadinti „eozinofilų prototipais“,

Pulmonologija ir alergologija

kurie galutinai susiformuoja veikiami vietinės plaučių mikroaplinkos [18] (4 pav.).

Atskirose srityse yra randami kiekybiniai ir kokybiniai uždegiminių mediatorių repertuarų skirtumai. Nuo to priklauso ir eozinofilų aktyvinimo mechanizmai, kurie galiausiai lemia eozinofilų išskiriamų mediatorių gausą bei degranuliacijos tipą – nuo dalinės ir tikslingos degranuliacijos, kuri labiau būdinga imunoreguliacinėms eozinofilo funkcijoms; iki sudėtinės egzocitozės arba net citolizės, kas būdinga eozinofilo, kaip efektorinės ląstelės, funkcijoms. Nustatomos kelios plaučių sritys, į kurias gali patekti eozinofilai.

Bronchų gleivinė

Tai sritis netoli bronchų epitelio sluoksnio, kuri yra glaudžiai įtraukta į uždegiminių procesus sergant astma. Čia patekę eozinofilų „prototipai“ yra aktyvinami skirtingais uždegiminiais mediatoriais, lemiant agresyvias jų funkcijas bei intensyvesnę eozinofilų uždegiminių mediatorių gamybą. Šioje srityje yra nustatomas IL-3R^{hi} eozinofilo potipis bei sumažėjusio tankio hEOS, kurie yra priskiriami uždegiminių eozinofilų potipiui, prisidedančiam prie kvėpavimo takų remodeliacijos vystymosi sergant astma [1, 18, 19].

Plaučių parenchima

Plaučių parenchima yra priskiriama kaip normalaus tankio nEOS bei IL-3R⁺ eozinofilams būtina sritis.

Normaliomis sąlygomis šie eozinofilai atlieka imunoreguliacinę funkciją, turi mažiau efektorinėms imunitinėms ląstelėms būdingų savybių. Tačiau, sergant astma, šis eozinofilų pasiskirstymas sutrinka bei į plaučių parenchimą patekę eozinofilai yra iš dalies aktyvinti kraujyje esančių uždegiminių mediatorių, todėl gali atlikti neigiamą įtaką sričiai aplink kvėpavimo takų alveoles [1, 18, 19].

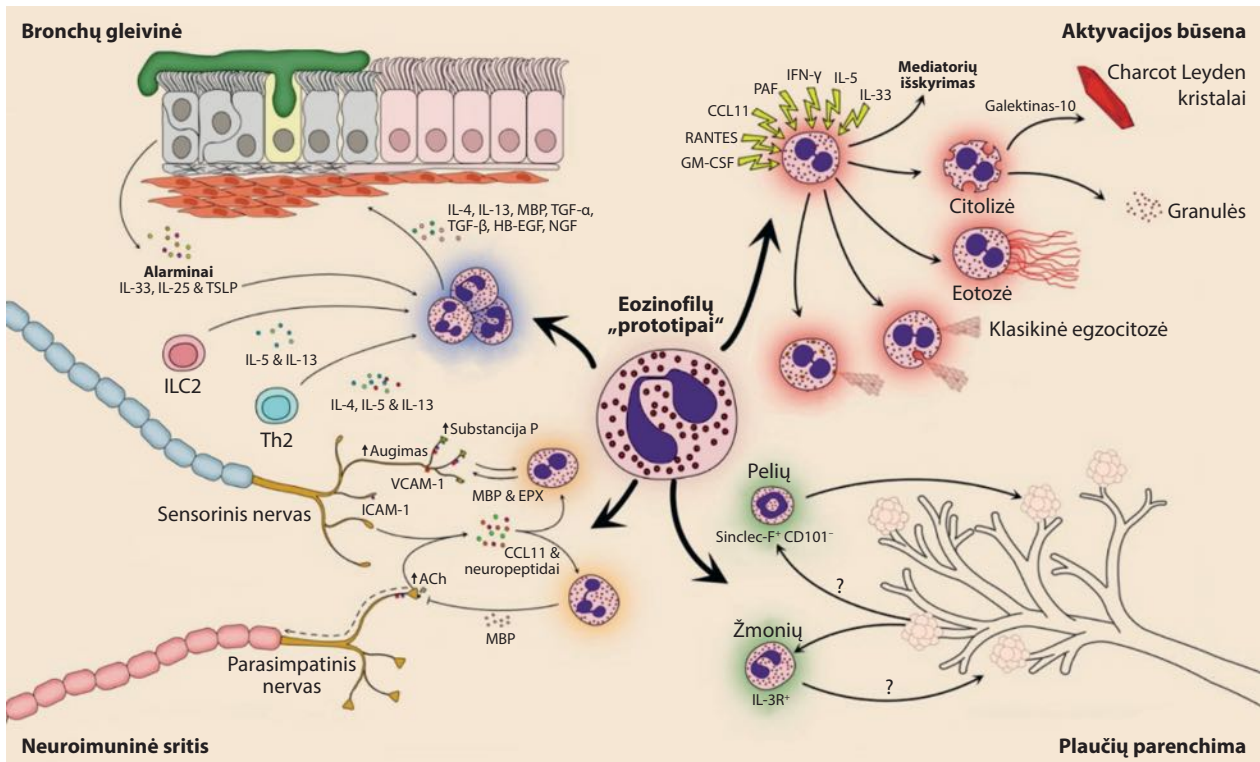
Neuroimuninė sritis

Specifiškiausia yra neuroimuninė sritis, kur eozinofilai yra glaudžiai susiję su autonominė nervų sistema bei reguliuoja jos veiklą. Eozinofilai gali tiesiogiai prisijungti prie sensorinio arba parasimpatinio nervo, prisidėti prie acetilcholino (ACh) išskyrimo bei per nervų sistemą reguliuoti bronchų susitraukimą [20–22].

KVĖPAVIMO TAKŲ INERVACIJA: HIPERREAKTYVUMAS IR NEURONŲ-EOZINOFILŲ SĄVEIKA

Kvėpavimo takų hiperreaktyvumas

Sąlyginai mažai aptarinėjama tema – kvėpavimo takų nervų sistema, jos sąveika su eozinofilais bei įtaka astmos patofiziologijai. Kvėpavimo takų hiperreaktyvumas yra apibūdinamas kaip ūminis bronchų susiaurėjimas, lemiamas bronchų lygiųjų raumenų susitrau-



4 pav. Plaučių srities nulemtas eozinofilų plastiškumas

EPX – eozinofilų neurotoksinas; GM-CSF – granulocitų-makrofaugų augimo veiksnys; ICAM-1 – tarpląstelinė adhezijos molekulė 1; IFN-γ – interferonas γ; IL – interleukinas; ILC2 – antro tipo įgimtos limfoidinės ląstelės; MBP – didysis bazinis baltymas; NGF – nervų augimo veiksnys; Th2 – antro tipo T limfocitai pagalbininkai; TGF – transformuojantis augimo veiksnys. Pritaikyta remiantis [15]; © Licensee MDPI, Basel, Switzerland.

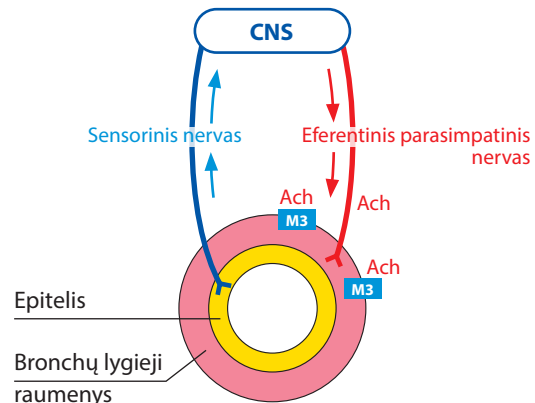
kimo, kaip atsako į įkvėptą agonistą. Tačiau tai lemia ne tik bronchų lygiųjų raumenų remodeliacija astmos metu, bet ir kvėpavimo takų nervų sistemos pokyčiai, įtraukiant tris sritis – sensorinį nervą, centrinės nervų sistemos neuronus bei eferentinius nervus, nešančius informaciją iš centrinės nervų sistemos į periferiją. Apibendrinant, pats bronchų susitraukimas vyksta tada, kai išorinis veiksnys, agonistas, patekęs į kvėpavimo takus, depoliarizuoja sensorinius nervus, kurie per centrinę nervų sistemą perduoda signalą į aktyvintus eferentinius parasimpatinius nervus išsiskiriant acetylcholinui (ACh). ACh prisijungia prie muskarino 3 receptorių bronchų lygiųjų raumenų ląstelių paviršiuje ir priverčia bronchų lygiuosius raumenis susitraukti (5 pav.). Sergant astma, šis procesas yra labiau išreikštas ne tik dėl to, kad kvėpavimo takai yra labiau įsijautrinę išoriniams dirgikliams, bet ir dėl to, kad kvėpavimo takuose dominuoja eozinofilinis uždegimas.

Eozinofilų įtaka kvėpavimo takų inervacijai

Inervacija arba padidėjęs nervų tankis bei šakotumas yra glaudžiai susijęs su kvėpavimo takų hiperreaktyvumu. Didesnis nervų tankis bei šakotumas lemia didesnę sąlytį su plaučių struktūrinėmis ląstelėmis ir, svarbiausia, didesnę kontaktų su bronchų lygiųjų raumenų ląstelėmis kiekį. Tokiu atveju po atitinkamo impulso vienu metu didesnė dalis bronchų lygiųjų raumenų gali susitraukti, lemiant didesnę bronchų susiaurėjimą. Yra žinoma, kad astmos metu inervacijos lygis padidėja [21] bei randama tiesioginė priklausomybė su eozinofilų skaičiumi.

Nustatyta aiški koreliacija tarp kvėpavimo takų inervacijos lygio bei kraujo ir kvėpavimo takų eozinofilų skaičiaus. Kvėpavimo takų įsijautrinimas skiriasi tarp astmos fenotipų bei ligos sunkumo. Kvėpavimo takų eozinofilija gali būti viena to priežasčių. Vertinant eozinofilų skaičių virš ir po plaučių epitelio pamatinės membranos sluoksniu, buvo įvertintas kvėpavimo takų eozinofilų skaičius, kuris matomas žymiai padidėjęs būtent vidutinio sunkumo astma sergantiems pacientams [21]. Sunkios astmos pacientai nebuvo vertinti, tačiau galima numanyti, kad kvėpavimo takų eozinofilų skaičius būtų dar labiau padidėjęs, lyginant su sveikais asmenimis arba sergančiais lengva astma. Eozinofilų skaičius kvėpavimo takuose tiesiogiai koreliuoja su inervacijos lygiu, taip pat yra labiau būdingas pacientams, sergantiems astma su išreikštu antro tipo kvėpavimo takų uždegimu.

Tačiau eozinofilų skaičius kvėpavimo takuose nėra vienintelis žymuo, pagal kurį galėtume spręsti apie inervacijos lygį. Kraujo eozinofilų skaičius taip pat koreliuoja su kvėpavimo takų nervų ilgiu bei šakotumu. Nustatyta, kad vidutinis nervų ilgis žymiai padidėja, kai kraujo eozinofilų skaičius viršija $0,3 \times 10^9$ litre. Tokia pati sąsaja buvo rasta ir vertinant nervų šakotumą [20, 21, 23]. Įvertinus pateiktą straipsnių duomenis,



5 pav. Schematinis kvėpavimo takų hiperreaktyvumo atvaizdavimas

ACh – acetylcholinai; CNS – centrinė nervų sistema; M3 – muskarino 3 receptoriai.

eozinofilų skaičius kvėpavimo takuose buvo skaičiuojamas būtent plaučių parenchimoje, kur lokalizuojasi plaučių rezidentiniai arba nEOS. Nors rezidentinių eozinofilų pagrindinė funkcija yra palaikyti vietinę homeostazę, šie duomenys gali atskleisti rezidentinių eozinofilų neigiamą įtaką sergant astma.

Eozinofilų-neuronų sąveika bei įtaka kvėpavimo takų hiperreaktyvumui

Eozinofilai prisideda prie kvėpavimo takų hiperreaktyvumo bei bronchų susiaurėjimo. Eozinofilai yra adhezuojančios ląstelės, prisitvirtinančios prie taikinio per integrinų-adhezijos molekulių sąveiką. Tiesioginis kontaktas su neuronais vyksta, kai eozinofilų β_2 integrinų subvienetas tiesiogiai sąveikauja su neuronų tarpląstelinės adhezijos molekulėmis-1 (ICAM-1) ir kraujagyslių adhezijos molekulėmis-1 (VCAM-1), sudarant kompleksinį receptorių junginį [24]. Ši sąveika reikalinga ne tik stabiliam prisitvirtinimui, tačiau atlieka ir eozinofilų aktyvinimo funkciją, todėl vietiniai neuronai yra labiau veikiami eozinofilų išskiriamais mediatoriais. Savo ruožtu parasimpatinių nervų ląstelės išskiria eotaksiną-1, taip skatindami eozinofilų migraciją į kvėpavimo takų sritį greta neuronų [25]. Eozinofilai yra randami visose srityse: ties nervų pluoštais, nerviniais mazgais ir rezginiais [21, 24].

Bronchų lygiųjų raumenų susitraukimas, arba kitaip bronchokonstrikcija, yra aktyvinama priklausomai nuo ACh, kurį išskiria eferentinio parasimpatinio nervo neuronai. ACh prisijungia prie muskarino 3 receptorių ant bronchų lygiųjų raumenų ląstelių, aktyvina nuo viduląstelinės Ca^{2+} jonų koncentracijos priklausomus molekulinis signalinius kelius, priverčiant jas susitraukti [26]. Kuo didesnis inervacijos lygis kvėpavimo takuose, tuo daugiau bronchų lygiųjų raumenų ląstelių vienu metu susitraukia sukeldami bronchokonstrikciją. ACh kiekis bei jo lydimas bronchų lygiųjų raumenų susitraukimas yra griežtai reguliuojamas parasimpatinio

Pulmonologija ir alergologija

nervo neuronų muskarino 2 receptorių. Padidėjus ACh kiekiui, jis prisijungia prie muskarino 2 receptorių, juos aktyvina bei slopina parasimpatinio nervo neuronus išskirti ACh. Sergant astma, dėl eozinofilinio kvėpavimo takų uždegimo šių receptorių veikla sutrinka, todėl nustatomas padidėjęs ACh kiekis.

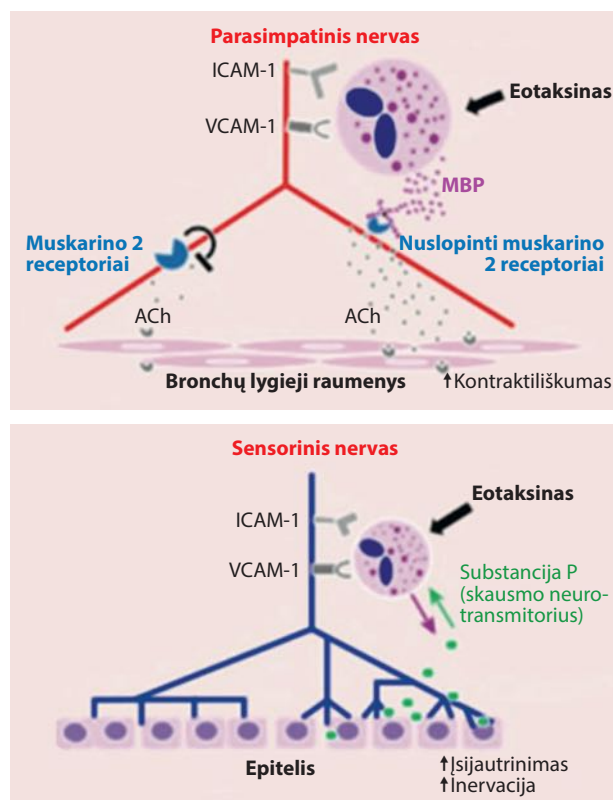
Eozinofilai, prisitvirtindami prie neuronų bei greta parasimpatinio nervo, išskiria didelį kiekį eozinofilų pagrindinio bazinio baltymo (angl. *major basic protein*), kuris yra parasimpatinio nervo neuronų muskarino 2 receptorių antagonistas. Blokuojant šio receptoriaus aktyvųjį centrą, ACh negali prisijungti bei slopinti naujų ACh išskyrimą, taip šio mediatoriaus kiekis tampa nekontroliuojamas ir sukelia itin ūminį bronchų lygiųjų raumenų susitraukimą [20, 21, 27]. Dar daugiau, be to, kad eozinofilai skatina kvėpavimo takų inervaciją ir blokuoja muskarino 2 receptorių, jie skatina neuronus išskirti neurotransmitorius, tokius, kaip substancija P (skausmo neurotransmitorius), kuris ne tik skatina bronchų susitraukimą, bet veikia kaip chemoatraktantas naujų eozinofilų pritraukimui (6 pav.) [28]. Taip pat eozinofilai poliarizuoja sensorinius nervus, taip mažindami jų aktyvacijos slenksį, bei skatina adhezijos molekulių gamybą nervų ląstelėse [27, 29].

APIBENDRINIMAS

Keliant klausimą, ar nustatomi skirtingos elgsenos eozinofilai yra jų endotipai, bręstantys kaulų čiulpuose skirtingais ligos „konteksto“ nulemtais mechanizmais, ar tai potipiai, kurie išsivysto audinyje, veikiami ligos „konteksto“ nulemtos vietinės mikroaplinkos – vienaareikšmiško atsakymo nėra. Labiausiai tikėtina, kad astma lemia sutrikusį eozinofilų potipių vystymąsi kaulų čiulpuose, tačiau galutinę jų aktyvaciją bei funkcijas lemia vietinė mikroaplinka kvėpavimo takuose. Taip pat eozinofilai tiesiogiai sąveikauja su kvėpavimo takų nervų sistema, skatindami inervaciją. Dar daugiau, jie skatina ACh išskyrimą, prisidėdami prie intensyvesnio bronchų lygiųjų raumenų susitraukimo ir hiperreaktyvumo, didina sensorinio nervo įsijautrinimą, lemiant sunkesnę astmos ligos formą ir padidėjusią paūmėjimų tikimybę.

LITERATŪRA

1. Mesnil C, Raulier S, Paulissen G, Xiao X, Birrell MA, Piroton D, et al. Lung-resident eosinophils represent a distinct regulatory eosinophil subset. *J Clin Invest*. 2016;126(9):3279-95.
2. Bainton DF, Farquhar MG. Segregation and packaging of granule enzymes in eosinophilic leukocytes. *J Cell Biol*. 1970;45(1):54-73.
3. Melo RC, Weller PF. Contemporary understanding of the secretory granules in human eosinophils. *J Leukoc Biol*. 2018;104(1):85-93.
4. Woschnagg C, Rubin J, Venge P. Eosinophil cationic protein (ECP) is processed during secretion. *J Immunol*. 2009;183(6):3949-54.
5. Simon HU, Plötz S, Simon D, Seitzer U, Braathen LR, Menz G, et al. Interleukin-2 primes eosinophil degranulation in



6 pav. Eozinofilų įtaka parasimpatinių ir sensorinių nervų sukeltam kvėpavimo takų įsijautrinimui

ACh – acetilcholinai; ICAM-1 – tarpląstelinė adhezijos molekulė 1; MBP – eozinofilų pagrindinis bazinis baltymas; VCAM-1 – kraujagyslių adhezijos molekulė 1. Pritaikyta remiantis [20]. © 1999–2022 John Wiley & Sons, Inc.

hypereosinophilia and Wells' syndrome. *J Immunol Res*. 2003;33(4):834-9.

6. Spencer LA, Bonjour K, Melo RC, Weller PF. Eosinophil secretion of granule-derived cytokines. *Front Immunol*. 2014;5:496.
7. Logan MR, Odemuyiwa SO, Moqbel R. Understanding exocytosis in immune and inflammatory cells: the molecular basis of mediator secretion. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(5):923-32.
8. Frettelet T, Gigon L, Karaulov A, Yousefi S, Simon H-U. The Enigma of Eosinophil Degranulation. *Int J Mol Sci*. 2021;22(13):7091.
9. Cao Y, Shin S, Carroll DJ, O'Sullivan JA, Bochner BS. Single-site, five-year experience with human eosinophil isolation by density gradient centrifugation and CD16 immunomagnetic negative separation. *BMC Res Notes*. 2020;13(1):1-5.
10. Frick WE, Sedgwick JB, Busse WW. The appearance of hypodense eosinophils in antigen-dependent late phase asthma1-3. *Am Rev Respir Dis*. 1989;139:1401-6.
11. Yukawa T, Kroegel C, Evans P, Fukuda T, Chung K, Barnes P. Density heterogeneity of eosinophil leucocytes: induction of hypodense eosinophils by platelet-activating factor. *Immunology*. 1989;68(1):140.
12. Fukuda T, Dunnette SL, Reed CE, Ackerman SJ, Peters MS, Gleich GJ. Increased numbers of hypodense eosinophils in the blood of patients with bronchial asthma. *Am J Respir*. 1985;132(5):981-5.
13. Peters MS, Gleich GJ, Dunnette SL, Fukuda T. Ultrastructural study of eosinophils from patients with the hypereosinophilic syndrome: a morphological basis of hypodense eosinophils. *Blood*. 1988; 71(3):780-5.
14. Mori Y, Iwasaki H, Kohno K, Yoshimoto G, Kikushige Y, Okeda A, et al. Identification of the human eosinophil lineage-committed progenitor: revision of phenotypic definition of the human common myeloid progenitor. *J Exp Med*. 2009;206(1):183-93.

15. **Van Hulst G, Bureau F, Desmet CJ.** Eosinophils as Drivers of Severe Eosinophilic Asthma: Endotypes or Plasticity? *Int J Mol Sci.* 2021;22(18):10150.
16. **Marichal T, Mesnil C, Bureau F.** Homeostatic eosinophils: characteristics and functions. *Front Med.* 2017;4:101.
17. **Berdnikovs S, editor.** The twilight zone: plasticity and mixed ontogeny of neutrophil and eosinophil granulocyte subsets. *Semin Immunopathol.* 2021: Springer Vol. 43. No. 3.
18. **Abdala-Valencia H, Coden ME, Chiarella SE, Jacobsen EA, Bochner BS, Lee JJ, et al.** Shaping eosinophil identity in the tissue contexts of development, homeostasis, and disease. *J Leukoc Biol.* 2018;104(1):95-108.
19. **Prin L, Charon J, Capron M, Gosset P, Taelman H, Tonnel A, et al.** Heterogeneity of human eosinophils. II. Variability of respiratory burst activity related to cell density. *Clin Exp Immunol.* 1984;57(3):735.
20. **Drake MG, Lebold KM, Roth-Carter QR, Pincus AB, Blum ED, Proskocil BJ, et al.** Eosinophil and airway nerve interactions in asthma. *J Leukoc Biol.* 2018;104(1):61-7.
21. **Drake MG, Scott GD, Blum ED, Lebold KM, Nie Z, Lee JJ, et al.** Eosinophils increase airway sensory nerve density in mice and in human asthma. *Sci Transl Med.* 2018;10(457):eaar8477.
22. **Lebold KM, Drake MG, Hales-Beck LB, Fryer AD, Jacoby DB.** IL-5 exposure in utero increases lung nerve density and airway reactivity in adult offspring. *Am J Respir Cell Mol.* 2020;62(4):493-502.
23. **Pincus AB, Fryer AD, Jacoby DB.** Mini review: neural mechanisms underlying airway hyperresponsiveness. *Neurosci Lett.* 2021;751:135795.
24. **Costello RW, Schofield BH, Kephart GM, Gleich GJ, Jacoby DB, Fryer AD.** Localization of eosinophils to airway nerves and effect on neuronal M2 muscarinic receptor function. *Am J Physiol Lung Cell Mo.* 1997;273(1):L93-L103.
25. **Fryer AD, Stein LH, Nie Z, Curtis DE, Evans CM, Hodgson ST, et al.** Neuronal eotaxin and the effects of CCR3 antagonist on airway hyperreactivity and M2 receptor dysfunction. *J Clin Investig.* 2006;116(1):228-36.
26. **Pelaia G, Renda T, Gallelli L, Vatrella A, Busceti MT, Agati S, et al.** Molecular mechanisms underlying airway smooth muscle contraction and proliferation: implications for asthma. *Respir Med.* 2008;102(8):1173-81.
27. **Gu Q, Lim ME, Gleich GJ, Lee L-Y.** Mechanisms of eosinophil major basic protein-induced hyperexcitability of vagal pulmonary chemosensitive neurons. *Am J Physiol Lung Cell Mo.* 2009;296(3):L453-L461.
28. **Dunzendorfer S, Meierhofer C, Wiedermann CJ.** Signaling in neuropeptide-induced migration of human eosinophils. *J Leukoc Biol.* 1998;64(6):828-34.
29. **Gu Q, Wiggers ME, Gleich GJ, Lee L-Y.** Sensitization of isolated rat vagal pulmonary sensory neurons by eosinophil-derived cationic proteins. *Am J Physiol Lung Cell Mo.* 2008;294(3):L544-L552.