

## МЕХАНИЗМЫ ИНДУКЦИИ АДАПТИВНЫХ И ИММУННЫХ РЕАКЦИЙ

Парахонский А.П.

*Кубанский медицинский университет,  
Краснодар*

В настоящей работе сходство и перекрывание механизмов индукции адаптивного и иммунного ответов анализируются и рассматриваются в аспекте идентичности эволюционно - консервативных молекул, участвующих в реализации как неспецифических избыточных, так и высокоспецифических ответных реакций организма. На клеточном уровне в ответ на различные неблагоприятные факторы среды развивается неспецифический синдром клеточной системы. При этом состоянии происходит сужение метаболизма и функциональной активности клетки путем блокирования некоторых осуществляемых в норме процессов и включения ряда других процессов, обычно не протекающих в нормальных условиях (аэробный гликолиз, синтез стрессовых белков и т.д.). Анализ адаптивного ответа клеток на различные стрессовые воздействия показывает, что адаптивный ответ является универсальным и характеризуется неспецифичностью и избыточностью. Под неспецифичностью адаптивных реакций понимается индукция одной и той же реакции в ответ на различные неблагоприятные факторы, а под избыточностью - развитие целого комплекса реакций, причем отсутствие некоторые из них не препятствует развитию полной или частичной устойчивости к стрессу. Избыточный и неспецифический характер адаптивного ответа в настоящее время объясняется наличием системы генов с дисрегуляторными участками, активность которых регулируется белковыми трансфакторами.

Ответные реакции клеток на воздействие стрессора зависят от силы, типа и продолжительности действия последнего, а также от фенотипа отвечающих клеток. На слабое воздействие клетки могут не отвечать, а сильное или продолжительное воздействие стрессора может вызвать гибель клеток, не сумевших выработать защитные механизмы или истощивших свои защитные резервы. Многие стресс-факторы индуцируют запрограммированную гибель клеток - апоптоз, представляющий собой механизм, направленный против распространения поврежденного генома. Клетки отвечают на подобные стимулы в основном остановкой клеточного цикла, во время которой исправляются повреждения или запускаются процессы апоптоза и терминальной дифференцировки клеток. Апоптоз является важным механизмом клональной селекции лимфоцитов и регуляции величины их популяции. Гибель клеток-мишеней, опосредованная цитотоксическими Т-лимфоцитами, естественными киллерами, также протекает по типу апоптоза. Образование кислородных радикалов опосредует действие различных апоптоз-индуцирующих агентов, а ген bcl-2 ингибирует апоптоз именно благодаря его антиоксидантной активности.

Механизмы развития ответных реакций клеток на стрессор могут перекрываться механизмами активации, пролиферации и дифференцировки соматических клеток, которые также являются избыточными.

Активацию лимфоцитов могут вызывать разнообразные факторы: антигены, лимфокины, гормоны, моноклональные антитела к поверхностным рецепторам, лектины, адгезины и др. Для реализации активации необходим запуск каскада внутриклеточных процессов, которые условно можно подразделить на некоторые сигнальные этапы. Первый сигнал лимфоциты получают при взаимодействии Т-клеточного рецепторного комплекса (TCR/CD4) с антигеном, представляемым молекулой главного комплекса гистосовместимости, - активация Т-лимфоцитов - или при взаимодействии рецепторных иммуноглобулинов с антигеном - активация В-лимфоцитов. Второй сигнал лимфоциты получают от вспомогательных клеток через взаимодействие различных лиганд - рецепторных, взаимно комплементарных молекул межклеточной адгезии. Отсутствие второго сигнала при антигенной стимуляции приводит клетки в состояние анергии или к апоптозу. Другим важным условием для индукции активации лимфоцитов является перекрестная сшивка мембранных рецепторов, участвующих в процессах передачи сигнала внутрь клетки, что сопряжено с волнообразным изменением вязкости мембраны. Структурные изменения мембранных фосфолипидов при активации вызывают увеличение подвижности биослоя, что способствует агрегации рецепторов, а также изменению ионных потоков и увеличению внутриклеточного содержания  $Ca^{2+}$ . Следующий этап - активация клеточных тирозинкиназ. Увеличение концентрации инозитолтрифосфата индуцирует повышение содержания внутриклеточного  $Ca^{2+}$  и активацию  $Ca^{2+}$ -кальмодулин-зависимых путей. Увеличение концентрации диацилглицерола активирует протеинкиназу С. Активация множества киназ и фосфатаз, индуцируя реакции фосфорилирования/дефосфорилирования трансфакторов, вызывает активацию последних, их транслокацию в ядро, связывание с участками генов цитокинов и их рецепторов, молекул межклеточной адгезии, факторов роста и их рецепторов.

Таким образом, на различных этапах активации клеток может происходить перекрывание множественных путей передачи вторичных сигналов. Это в сочетании с множественным характером координированной экспрессии генетической информации в ответ на действие специфических и неспецифических факторов среды обеспечивают сопряженную индукцию адаптивного и иммунного ответа клеточных популяций различной дифференцировки.

## ЗНАЧЕНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПОЛИ- И МОНОНУКЛЕАРНЫХ ФАГОЦИТОВ ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Парахонский А.П., Цыганок С.С.

*Кубанский медицинский университет,  
Медицинский центр «Здоровье»,  
Краснодар*

Фагоциты во многом ответственны за развитие, течение и исход воспалительных реакций различного типа. Показано, что между этими клетками существует межклеточные взаимодействия, которые способны

регулировать различные свойства этих клеток. Установление кооперативных отношений между поли- и мононуклеарными фагоцитами через продуцируемые ими цитокины позволило с помощью последних воздействовать на течение ряда патологических процессов воспалительного генеза и иммунодефицитных состояний в экспериментальных процессах.

Целью настоящей работы явилось изучение взаимодействия нейтрофильных лейкоцитов (НЛ) и моноцитов (М), а также определение роли этого процесса при перитоните, экземе и псориазе, в течение которых наблюдаются различные типы воспаления. В ходе работы были обследованы 26 доноров, 34 больных гнойным перитонитом, 27 больных экземой и 32 больных псориазом. Больные были взяты на исследование при поступлении в стационар, и после лечения. Из венозной крови обследуемых НЛ и М получали путём центрифугирования на разных градиентах плотности фиколла-верографина.

Взаимодействие НЛ и М изучалось в реакции миграции лейкоцитов (РМЛ) по способности М стимулировать миграционную активность НЛ. В части исследований было изучено влияние различных веществ на такое регуляторное действие М на функциональную активность НЛ. Были применены супероксиддисмутаза (СОД), индометацин (ИН) и пропранолол (ПР). Клетки обрабатывали ИН или ПР и затем выполняли РМЛ. В исследованиях с СОД препарат вносили в клеточную смесь, состоящую из НЛ и М, и затем выполняли РМЛ. В дополнительных исследованиях показано, что СОД, ИН и ПР в используемых концентрациях не оказывали существенного влияния на миграцию НЛ.

У здоровых людей наблюдается стимуляция миграции НЛ под влиянием М, что свидетельствует о взаимодействии этих клеток между собой по типу регуляторного действия М на функциональную активность НЛ. Такое действие М на миграцию НЛ снижается после обработки М ингибитором синтеза простагландинов индометацином или НЛ пропранололом, ингибитором синтеза цАМФ. Супероксиддисмутаза не оказала влияния на стимуляцию миграции НЛ под влиянием М. Эти данные свидетельствуют об участии простагландинов М и цАМФ НЛ в процессах взаимодействия этих клеток между собой, по крайней мере, на уровне регуляции миграционной активности НЛ под влиянием М. Дальнейшие исследования показали, что в острый период перитонита и экземы достоверно снижается стимуляция миграции НЛ под влиянием М соответственно на 45 и 42% по сравнению с данными, полученными у здоровых людей, в то время как у больных псориазом в стадии обострения заболевания наблюдается усиление стимуляции миграции НЛ под действием М в 1,4 раза по сравнению с данными, полученными в контроле. После лечения у всех обследуемых больных нормализуется способность М стимулировать миграцию НЛ.

В связи с полученными данными представлялось интересным изучить, с чем связаны нарушения стимуляции миграции НЛ под влиянием М у обследуемых больных в острый период заболевания. Можно предположить, что одна из причин этого заключается в состоянии внутриклеточных медиаторов этих кле-

ток, в частности простагландинов, метаболитов кислородного обмена и цАМФ. Исходя из этого, исследовали влияние этих медиаторов в клетках, на способность М регулировать миграционную активность НЛ у обследуемых больных.

В присутствии супероксиддисмутаза отменяется сниженная стимуляция миграции НЛ под влиянием М у больных перитонитом и экземой в острый период заболевания, в то время как у больных псориазом этот препарат не оказывал существенного влияния на усиленную стимуляцию НЛ, индуцированную М. У больных перитонитом и экземой в острый период заболевания индометацин и пропранолол не действовали на сниженную стимуляцию миграции НЛ под влиянием М. Однако, при псориазе, в стадии обострения заболевания под действием индометацина, но не пропранолола, нормализует способность М стимулировать миграцию НЛ. Обращает на себя внимание то, что в стадии выздоровления у всех больных испытываемые вещества действовали на взаимодействие НЛ и М, также как у здоровых людей.

Таким образом, в острый период перитонита, экземы и псориаза наблюдаются характерные для каждого заболевания отклонения во взаимодействии между НЛ и М, что при перитоните и экземе проявляется снижением, а при псориазе – усилением стимуляции миграции НЛ под влиянием М. Связь между течением заболевания и обнаруженными дефектами взаимодействия между НЛ и М свидетельствуют о том, что последние могут быть одним из слагаемых иммунопатологического процесса при этих заболеваниях, что даёт возможность использовать это для диагностических целей. Обнаруженные дефекты взаимодействия НЛ и М крови при перитоните, экземе и псориазе поддавались дифференцированной коррекции с помощью ряда веществ, регулирующих некоторые метаболические процессы в этих клетках. Это открывает перспективу для целенаправленной коррекции этих отклонений, что может найти клиническое применение при лечении заболевания человека.

#### ЛИПИДНЫЙ ОБМЕН У ДЕВУШЕК С СИНДРОМОМ ШЕРЕШЕВСКОГО-ТЕРНЕРА

Соколова Т.А.

*Красноярская государственная  
медицинская академия,  
Красноярск*

Синдром Шерешевского-Тернера (СШТ) является наследственным заболеванием, характеризующимся отсутствием полового развития, недостаточностью физического развития, наличием определенных стигм дизэмбриогенеза, имеющим хромосомный набор 45, X. Характерной особенностью больных СШТ является ускоренное старение, сопровождающееся изменениями в липидном обмене. Нами было обследовано 25 человек, имеющих в кариотипе моносомный 45, X, или мозаичный 46, XX/45, X набор хромосом. Нами отмечено повышение уровня общего холестерина в крови у больных по сравнению с генетически здоровыми девушками. Так уровень холестерина  $\geq 5,5$  ммоль/л был отмечен у 14 (56%) человек в исследуе-