

современных методов лечения хронических гепатитов, а также малой изученностью молекулярных механизмов этих заболеваний, что затрудняет проведение патогномичной терапии.

При развитии воспалительных процессов в печени изменения затрагивают все компоненты иммунной системы, но каждая нозология имеет специфические особенности иммунного ответа, что обусловлено, в первую очередь, антигенными свойствами инфекционного агента. Несмотря на обширность имеющихся сведений по субпопуляционному составу лимфоцитов печени людей, нет достаточного объема данных по особенностям локального иммунного ответа при различных дегенеративных заболеваниях печени.

Целью работы явилось проведение сравнительного исследования фенотипа и активности лимфоцитов, ассоциированных с печенью, при различных хронических воспалительных заболеваниях печени, а именно хронический алкогольный гепатит, жировая дистрофия печени, цирроз печени, и сравнили его с показателями здоровых доноров.

Нами исследована периферическая кровь 100 больных хроническими гепатитами невирусного генеза, периферическая кровь 100 практически здоровых доноров и 57 пациентов в качестве группы сравнения. Для изучения функциональных особенностей клеток иммунной системы больных использовалась периферическая кровь и материал биоптата печени.

Мы проанализировали зависимость иммунного статуса от продолжительности заболевания, стабильности течения заболевания и скорости прогрессирования патологического процесса, выраженности биохимических изменений, сопутствующей патологии, в частности, вирусной инфекции (например, простого герпеса), сопутствующих заболеваний желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит, хронический панкреатит и т.д.), а также аллергических заболеваний (бронхиальная астма, аллергические риниты и т.д.).

При всех степенях активности хронического гепатита имеется изменение фенотипа по сравнению с нормой. Для всех больных выявлено повышение экспрессии рецептора апоптоза Fas/Apo-1/CD95.

Обращает на себя внимание достоверное снижение общего числа Т-лимфоцитов при выраженной активности процесса и повышение уровня Т-клеток при минимальной активности. С нашей точки зрения эти результаты можно объяснить только вероятным несоответствием локального иммунного статуса в печени с общим иммунным статусом организма.

Следует подчеркнуть, что экспрессия активационных антигенов повышается при усиленной активности процесса. Уровень цитотоксических лимфоцитов остается практически неизменным и не зависит от выраженности морфологических изменений. Это не совсем соответствует литературным данным, согласно которым при

хроническом алкогольном гепатите значительно изменяется популяция именно этих клеток. Мы получили изменение в другой популяции цитотоксических клеток, а именно NK клеток (CD16), экспрессия которых снижается при значительных морфологических изменениях в печени и возрастает на ранних стадиях развития хронического алкогольного гепатита.

Полученные данные позволяют сделать вывод, что изменение иммунного статуса при различной активности хронического алкогольного гепатита определяется, скорее всего, длительностью течения процесса. На более поздних стадиях, несмотря на выраженность морфологических изменений, наблюдается тенденция к истощению иммунной системы. При этом остается высокой экспрессия активационных антигенов, что косвенно указывает на нарушения в проведении сигналов в клетках иммунной системы.

#### **ЭКСПРЕССИЯ ПОВЕРХНОСТНЫХ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫХ АНТИГЕНОВ ЛИМФОЦИТОВ КРОВИ В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ**

Парахонский А.П.

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

Определяли количество цитокинов: ИФН $\gamma$ , ФНО $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-1 $\alpha$  в крови у практически здоровых 65 волонтеров в возрасте от 15 до 35 лет. В результате у 5 человек (7,7%) цитокины не выявлены, у 7 количество ИФН $\gamma$  было 0,49–266,9 пг/мл, у 60 выявлен только ИЛ-1 $\alpha$  в количестве 0,94–266,9 нг/мл. В результате, измеряя количество цитокинов в крови методом иммуноферментного анализа, можно определять резистентность организма, этапы воспаления, а также эффективность противовоспалительных лекарственных средств.

Цитокины являются одними из основных факторов, оказывающих влияние на программу гибели иммунокомпетентных клеток. Целью исследования явилась идентификация молекулярных механизмов регуляции апоптоза лимфоцитов интерлейкинами ИЛ-2, ИЛ-4, ФНО $\alpha$ . В эксперименте использовали лимфоциты крови, полученные у 25 здоровых доноров (15 мужчин и 10 женщин в возрасте 20–30 лет). С помощью методов проточной цитофлуориметрии и вестерн-блоттинга изучены дозозависимые эффекты рекомбинантных ИЛ-2, ИЛ-4, ФНО $\alpha$  в отношении апоптоза лимфоцитов, а также проведена оценка изменения трансмембранного митохондриального потенциала, внутриклеточной продукции активных факторов кислорода (АФК) и содержания белков Bax, Bad, Bcl-2, Bcl-xL, NF- $\kappa$ B, P53, P21WAF1/Cip1.

Установлено, что проапоптотический эффект ИЛ-2 проявлялся, начиная с дозы 0,10 нг/мл,

ИЛ-4 – с дозы 0,15 нг/мл, а ФНО $\alpha$  – с дозы 0,05 нг/мл. При культивировании *in vitro* лимфоцитов с проапоптотической дозой рекомбинантных ИЛ-2, ИЛ-4, ФНО $\alpha$  отмечено увеличение уровня транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B, ингибитора циклинзависимых киназ P21WAF1/Cip1, проапоптотических белков Bax, Bad, снижение содержания белка P53 и антиапоптотических протеинов Bcl-2 и Bcl-xL. При инкубации лимфоцитов с ФНО $\alpha$  зарегистрировано снижение трансмембранного потенциала митохондрий и увеличение внутриклеточной продукции АФК. Показано, что проапоптотические эффекты цитокинов в отношении лимфоцитов носят дозозависимый характер. Увеличение количества лимфоцитов в апоптозе сопряжено с изменением соотношения в клетке белков с анти- и проапоптотической активностью в пользу NF- $\kappa$ B, P21WAF1/Cip1, Bax, Bad, что свидетельствует о заинтересованности митохондриального и ядерного пути в проведении апоптотического сигнала при действии данных цитокинов.

С целью исследования иммунорегуляции у больных бронхиальной астмой (БА) обследовано 47 больных. Группу контроля составили 30 здоровых лиц. CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD25+-лимфоциты изучали в крови на проточном цитофлуориметре. Естественные регуляторные Т-клетки (nTreg) определяли как фракцию CD4+CD25+-лимфоцитов с высоким уровнем экспрессии CD25. При сравнении групп неконтролируемая БА – контролируемая БА получены статистически значимые различия по CD4+CD25+-клеткам ( $p < 0,01$ ). При сравнении групп неконтролируемая БА – контроль получены статистически значимые различия по CD4+CD25+-клеткам ( $p < 0,01$ ) и CD25+-клеткам. Установлена взаимосвязь уровней контроля БА с количеством nTreg-клеток. Таким образом, естественные регуляторные Т-клетки могут играть роль в достижении и поддержании контроля над БА, а наличие дисбаланса Th1/Th2 с преобладанием Th2-клеток может корректироваться nTreg-клетками и не приводить к потере контроля над БА и развитию обострения.

#### **ЕСТЕСТВЕННЫЕ КИЛЛЕРЫ КАК РЕГУЛЯТОРЫ КЛЕТОЧНОЙ ПРОЛИФЕРАЦИИ**

Парахонский А.П.

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

Естественные киллеры (ЕК) отличаются от других лимфоцитов неспособностью осуществлять специфические иммунные реакции, а также высокими регуляторными потенциями, выходящими за рамки традиционно признанных функций иммунной системы. Установлено, что в регуляции функциональных свойств ЕК ведущая роль принадлежит их рецепторам к молекулам МНС I

класса. В связи с этим низкодифференцированные клетки, не несущие подобные рецепторы, подвергаются цитотоксическому воздействию. Этот же механизм регуляции реализуется и в ЦНС при формировании новых синапсов, а также в ходе регенеративных процессов. Большое значение приобретают ЕК при элиминации из организма клеток, подвергшихся мутациям по генам гистосовместимости. Существуют и другие механизмы регуляции клеточного развития с участием данных клеток, описана регуляторная роль молекул, являющихся ведущим маркером естественных киллеров – CD56.

Эта группа молекул расценивается в настоящее время и как маркер клеток нейроэктодермального происхождения, экспрессируемый также нейрональными предшественниками, нейроэндокринными клетками мозга, зрелыми и претерпевшими опухолевую трансформацию эндокринными клетками. Экспрессия этого маркера ЕК, нервными и эндокринными клетками может служить одним из механизмов прямых нейроэндокриноиммунных взаимодействий. ЕК, подобно многим регуляторным клеткам, имеют гранулярную структуру, они способны к продукции ряда пептидных гормонов: пролактина, хорионического гонадотропина, инсулиноподобного фактора роста и др. Эти клетки продуцируют и накапливают в гранулах биогенные амины: адреналин, серотонин, гистамин, которые являются регуляторами клеточной пролиферативной и секреторной активности. Среди группы рецепторов ЕК выделяют киллингингибирующие рецепторы, или KIR, из суперсемейства иммуноглобулинов (CD158a), из суперсемейства лектинов С-типа, или KLR (CD94) и киллингактивирующие рецепторы NKG2D. Благодаря определённому соотношению ингибирующих и активирующих сигналов ЕК способны осуществлять цитотоксическое повреждение клеток, несущих чужеродные (аллогенные) или собственные мутантные МНС I класса, либо МНС-дефектные мишени (при вирусных инфекциях, опухолевой трансформации).

Экспрессия ЕК KIR (CD158a) и KLR (CD94), а также киллингактивирующих рецепторов (NKG2D) мало изучена и требуют отработки методики и нормативов на группе здоровых людей, что и явилось целью настоящей работы. В дизайн исследования входило определение относительного числа CD56+/CD158a клеток, CD56+/CD94+ клеток, CD56+/NKG2D+ клеток в образцах крови 28 клинически здоровых лиц на проточном цитофлуориметре с помощью моноклональных антител. По уровню экспрессии ЕК KIR (CD158a) среднее относительное значение показателя по группе составило  $27,8 \pm 14,8$ . Среднее относительное содержание CD56+/CD94+ положительных клеток составило  $45,1 \pm 16,4$ , а среднее относительное содержание CD56+/NKG2D+-субпопуляции равнялось  $97,5 \pm 1,1$ . Существенный разброс значений показателей зависел от пола и возраста: уровень экс-