клеток (Treg), натуральных киллеров (NK-клеток) и Т-клеток с функциями естественных киллеров (NKT-клетки). Большая часть эффектов ИЛ-2 изучена на уровне регуляции антигенпримированных клеток.

Цель исследования - комплексное изучение эффектов ИЛ-2 на трансформацию фенотипа и функциональную активность нативных лимфоцитов доноров in vitro. В работе использовали фракционированные лимфоциты периферической крови здоровых доноров, которую получали центрифугированием в градиенте плотности фиколл-верографина (1.077 г/см^3). Выделенные клетки инкубировали в полной питательной среде в течение суток при 37ºС в условиях 5% CO^2 с рекомбинантным ИЛ-1 (“Sigma”, США) в физиологической дозе 100 МЕ/мл, соответствующей его уровню при формировании иммунного ответа. Методом проточной цитофлуриметрии определяли следующие популяции и субпопуляции лимфоцитов: NK-клетки по фенотипу CD3-CD16+CD56+, NKT-клетки - CD3+CD16+CD56+, активированные Th-лимфоциты-хелперы – CD3+CD4+CD25dim, CD3+CD4+CD25bright, которые относят к Treg-клеткам.

Показано, что суточная инкубация лимфоцитов с ИЛ-2 более чем в два раза увеличивает количество CD3-CD16+CD56+ клеток, не влияя на уровень CD3+CD16+CD56+ лимфоцитов. Усиление экспрессии молекулы CD16 только на NK-клетках предполагает, что ИЛ-2 усиливает дифференцировку данной популяции, поскольку CD16+CD56+ клетки являются более зрелыми и обладают выраженной цитолитической активностью. Одновременно ИЛ-2 статистически значимо усиливает экспрессию молекул CD25 на CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитах, увеличивая процент как CD4+CD25bright (Treg), так и CD4+CD25dim (активированные Th) клеток. Важно отметить, что соотношение между Th и Treg после воздействия ИЛ-2 смещается в сторону супрессорной популяции.

Таким образом, ИЛ-2 приводит к изменению фенотипа нативных популяций лимфоцитов, подразумевающего усиление функциональной активности CD8+ Т-лимфоцитов, NK-клеток, а также регуляторных Treg-лимфоцитов как потенциально компенсаторных супрессоров предполагаемой активации. Анализируя данные можно заключить, что ИЛ-2 эффективно модулирует не только антигенпримированные клетки иммунной системы, но и нативные, не испытавшие антигенной стимуляции. Система сигнальных ОР расширяет задачи иммунитета от контроля антигенного постоянства состава организма до контроля всего биоценоза организма с его микрофлорой.

КЛЕТОЧНАЯ ГИБЕЛЬ И ХРОНИЧЕСКАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ СЕРДЦА

Парахонский А.П.

Медицинский институт высшего сестринского образования Краснодар, Россия

На протяжении последних лет теория патогенеза хронической сердечной недостаточности (ХСН) претерпевала многократные изменения. Однако пока не возможно объяснить все нарушения и решить проблемы, имеющие место у больных с ХСН. В этом аспекте актуальным является изучение апоптоза – программируемой клеточной гибели (ПКГ). С патофизиологической точки зрения в основе причин развития ХСН находятся факторы, оказывающие прямое повреждающее воздействие на миокард, либо функциональная перегрузка камер сердца.

Главной причиной индукции основного митохондриального пути развития ПКГ кардиомиоцитов является повышение концентрации свободного кальция (Ca^{2+}) в саркоплазматическом ретикулуме, что способствует появлению транзиторных пор в мембране митохондрий, а это приводит к изменению её энергетического потенциала (Москалёва Е.Ю., Севрин С.Е.,

2006). Дефицит образования никотинамидаденин-динуклеотидфосфата ведёт к сокращению синтеза АТФ, а энергия используется для восстановления электрического потенциала мембраны митохондрий. В результате они перестают быть источником энергии клеток и начинают её поглощать. Считается, что в образовании пор важную роль играет митохондриальный оксид азота (NO) (Brookes P.S. et al., 2000). Метаболит NO – пероксинитрит – может проникать в митохондрии из сарколеммы, а также синтезироваться в них. Это повреждает ряд компонентов дыхательной цепи и ингибирует продукцию АТФ (Radi R. et al., 2002). NO также индуцирует ПКГ.

Таким образом, проницаемые поры открываются вследствие высокой концентрации Ca^{2+}, повышения содержания NO и истощения АТФ, что у больных с ХСН может являться триггером ПКГ. Нарушение баланса между проапоптическими и антиапоптическими белками определяет судьбу миокардиоцитов. Внутри митохондрий содержится ряд белков (цитохром С, разные эндонуклеазы), поступление которых в цитоплазму приводит к запуску ПКГ. При патологических состояниях проникновение цитохрома С в цитоплазму способствует олигомеризации цитозольного белка Apaf-1, который является активирующим фактором апоптических протеаз. В результате образуется апоптосома, которая играет роль индуктора каспазы-9, активирующей эффекторную каспазу-3, что является основным фактором деградации ДНК (Zou H. et al., 1999). Митохондриальный путь ПГК предусматривает не только активацию каспаз, но и доставку в ядро миокардиоцитов активных ферментов – эндонуклеазы G и Apaf-1, способных вызвать деградацию генетического материала без активации каспаз. В реализации апоптического сигнала особое значение имеет белок p53, который инициирует экспрессию генов проапоптических белков семейства Bcl-2 и способствует развитию апоптоза по митохондриальному пути. Элиминации апоптированных клеток способствует образование церамида при расщеплении клеточных мембран в ответ на активацию Fas-рецептора, ФНО-α, NO, кортикостероидов. Под влияние церамида активируется множество внутриклеточных ферментов, которые фосфорилируют проапоптические белки. Повышение концентрации Ca^{2+} приводит к накоплению аннексинов внутри клеток и связыванию их с фосфотидилсерином, с последующим распознаванием этого комплекса фагоцитами и удалением апоптических миокардиоцитов. Таким образом, изучение молекулярных механизмов ПКГ при ХСН является актуальной проблемой современной медицины. Изложенные факты свидетельствуют о многообразии механизмов развития ПКГ.

РОЛЬ ОКСИДА АЗОТА В ПАТОГЕНЕЗЕ КОЖНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Парахонский А.П.

Медицинский институт высшего сестринского образования
Краснодар, Россия

Оксид азота (NO) является важным фактором, опосредующим многие физиологические и патологические процессы. Экспрессия NO осуществляется большим числом резидентных и воспалительных клеток в результате окисления L-аргинина до L-цитруллина посредством фермента NO-синтетазы (NOS), который имеет 3 изоформы: индуцибельную – iNOS и конституитивные - нейрональную nNOS и эндотелиальную – eNOS. Последние образуют NO в низких концентрациях при стимуляции рецепторов медиаторами воспаления. Так обеспечивается базальная регуляция тонуса сосудов, нейротрансмиссия. Активация iNOS осуществляется на уровне транскрипции и обеспечивает многократно большую продукцию NO. Этот метаболит может воздействовать прямо, как биологический медиатор, либо образуя реактивные формы азота и кислорода. Прямой путь состоит во взаимодействии NO и гем-