

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 проапоптотическими и антиапоптотическими 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 Араф-1, который является активирующим фактором апоптотических 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 ПКГ предусматривает не только активацию каспаз, но и доставку в ядро миокардиоцитов активных ферментов – эндонуклеазы G и Араф-1, способных вызвать деградацию генетического материала без активации каспаз. В реализации апоптотического сигнала особое значение имеет белок р53, который инициирует экспрессию генов проапоптотических белков семейства Bcl-2 и способствует развитию апоптоза по митохондриальному пути. Элиминации апоптотированных клеток способствует образо-

вание церамида при расщеплении клеточных мембран в ответ на активацию Fas-рецептора, ФНО- α , NO, кортикостероидов. Под влияние церамида активируется множество внутриклеточных ферментов, которые фосфорилируют проапоптотические белки. Повышение концентрации Ca^{2+} приводит к накоплению аннексинов внутри клеток и связыванию их с фосфотидилсеринем, с последующим распознаванием этого комплекса фагоцитами и удалением апоптотических 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-синтазы (NOS), который имеет 3 изоформы: индуцибельную – iNOS и конститутивные – 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-

содержащих белков, и обеспечивается конститутивными формами NOS. Непрямой путь действия NO реализуется при его высоких концентрациях при посредстве iNOS, при этом образуются нитрозотиолы, пероксинитрит, индуцируется перекисное окисление липидов, повреждается ДНК (Gals-Grierson M.M., Ogmerod A.D., 2004). Активатором экспрессии nNOS и eNOS в клетках кожи является ультрафиолетовое излучение, которое приводит к стимуляции меланогенеза и образованию эритемы. Экспрессия iNOS повышается под влиянием лимфокинов: ФНО- α , ИФН- γ , ИЛ-1 β , -8, липополисахаридов при различных патологических процессах: аллергических заболеваниях (псориаз, атопический и контактный дерматиты), опухолевом процессе, при заживлении ран (Bruch-Gerharz D. et al., 1998; Gals-Grierson M.M., Ogmerod A.D., 2004). Ингибиторами транскрипции iNOS являются ингибиторы кальционеврина, глюкокортикоиды, ретиноиды, простагландины, ИЛ-4 и -10 (Hamalainen M. et al., 2008).

В процессе регенерации поврежденной кожи NO оказывает влияние на различные стороны репаративного процесса. Его действие на клетки определяет концентрация, зависящая от активности различных NOS. В качестве потенциального регулятора эпидермальной гиперпролиферации при псориазе рассматривается NO, и её влияние на баланс между ростом и дифференцировкой кератиноцитов. Его влияние на пролиферацию клеток кожи несомненно. В развитии меланомы предполагается участие нескольких механизмов влияния NO на ДНК: формирование канцерогенных нитрозаминов, модификация ДНК метаболитами NO путём дезаминирования или нитрозации нуклеиновых оснований, ингибирование систем репарации ДНК. При этом NO играет неоднозначную роль: с одной стороны, способствует метастазированию, улучшает васкуляризацию опухоли, ограничивает лейкоцитарную инфильтрацию; с другой – тормозит рост злокачественных клеток (Fecker L.F., et al., 2002; Mocellin et al., 2004).

При аллергическом воспалении кожи ИЛ-4, увеличивая экспрессию eNOS, стимулирует синтез NO, воздействие которого на микроциркуляторной русло способствует нарастанию экссудации и тканевого отёка. При значительных повышениях NO образуется пероксинитрит, который ведёт к прогрессированию заболевания. При атопическом дерматите активация iNOS и увеличение NO в эндотелии, макрофагах, фибробластах приводит к вазодилатации при воспалении и нарушению иммунного ответа. При крапивнице воспалительная реакция кожи в ответ на аллерген также опосредуется NO. Таким образом, NO является универсальной молекулой, регулирующей многие процессы в коже человека.

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ХИТОЗАНА НА ПРОДУКЦИЮ НЕКОТОРЫХ ЦИТОКИНОВ У МЫШЕЙ

Переверзев А.Д.¹, Ахматова Н.К.¹,
Маркушин С.Г.¹, Лебединская О.В.²,
Годовалов А.П.²

¹ГУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова РАМН»,
Москва, Россия

²ГОУ ВПО Пермская государственная медицинская академия
им. ак. Е.А. Вагнера Росздрава,
Пермь, Россия

Цель работы - изучение влияния комбинированного введения 1% раствора или микрочастиц хитозана с вакциной Ваксигрипп на продукцию цитокинов у мышей. Исследования проведены на мышцах СВА. Установлено, что в группе животных, получавших только Ваксигрипп повышается уровень интерферона- γ (IFN- γ), фактора некроза опухоли α (TNF- α), трансформирующего фактора роста β (TGF- β), интерлейкина-17 (IL-17), IL-12, IL-5, IL-6, IL-2, IL-10 в сыворотке экспериментальных животных. При введении раствора хитозана и вакцины Ваксигрипп усиливается экспрессия IFN- γ (в 2-7 раз), IL-17 (в 2-3 раза), IL-12 (в 4-12 раз),