

очередь, у пациентов со смертельным сдавлением мозга наблюдался волнообразный характер изменений концентрации обоих гормонов, что позволяет предположить в этой группе наличие источника

и срыва регуляционных нейроэндокринных систем. Таким образом, изменения концентрации глюкокортикоидных и тропных гормонов находятся в зависимости от формы и исхода ТЧМТ.

**Секция «Эффекторы врождённого иммунитета»,  
научный руководитель – Лебединская О.В., док. мед. наук**

**ЗАСЛУГИ ЛАУРЕАТОВ НОБЕЛЕВСКОЙ ПРЕМИИ  
2011 ГОДА В РАЗВИТИИ ИММУНОЛОГИИ**

Выдрина А.Э.

*ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения и социального развития, Пермь,  
e-mail: Lebedinska@mail.ru*

Нобелевская премия по физиологии и медицине является высшей наградой за научные достижения в этой области знаний, ежегодно присуждаемой Нобелевским комитетом в Стокгольме. Нобелевская премия 2011 года была вручена за открытия в области активации врождённого иммунитета Б. Бётлеру и Ж. Хоффману и за изучение роли дендритных клеток в приобретённом иммунитете – Р. Штейнману. В заявлении Нобелевского комитета сообщается, что лауреаты 2011 года «произвели революцию в понимании систем иммунитета, раскрыв ключевые принципы их активации». Эти достижения не только дали возможность уяснить, как слаженная работа врождённого и адаптивного иммунитета защищает организм, но и открыли новые перспективы в лечении инфекций, рака и воспалительных заболеваний. Б. Бётлер и Ж. Хоффман внесли вклад в изучение первого этапа иммунного ответа организма на инфекцию, открыв протеины, которые распознают патогенные микроорганизмы (инфекционные агенты) и активируют работу иммунной системы.

Ж. Хоффман, родившийся в Люксембурге в 1941 году, окончил университет Страсбурга. С середины 90-х годов Жюль Хоффман работал с дрозофилами – очень популярными у биологов модельными организмами. Так как у насекомых отсутствует приобретённый иммунитет, плодовые мушки – это практически идеальный объект для исследования «чистых» принципов функционирования врождённого иммунитета. Хоффман и его коллеги получали линии мух-мутантов, у некоторых из которых не работал ген Toll: на тот момент было известно, что этот ген очень важен для нормального развития эмбрионов. Учёный инфицировал дрозофил с «выключенным» геном различными бактериями и грибами, и неожиданно оказалось, что насекомые-мутанты погибают, хотя обычно для мух заражение этими патогенами несмертельно.

Б. Бётлер, родившийся в 1957 году в Чикаго, после окончания университета работал в Рокфеллеровском университете Нью-Йорка и в университете Техаса в Далласе. Брюс Бётлер занимался изучением иного аспекта работы иммунной системы: его интересовало, как именно иммунная система узнаёт опасные для организма бактерии. Учёный показал, что реакцию иммунной системы вызывают определённые молекулы сложного строения, расположенные на поверхности бактериальных клеток. Эти компоненты, представляющие собой «сшитые» вместе молекулы углеводов и липидов, называются липополисахаридами (LPS). В 1998 году Бётлер и его коллеги выяснили, что мыши, не реагирующие на LPS, имеют мутацию в гене, родственном гену Toll у мух. Данное открытие указывает на то, что первая линия иммунной защиты и у мух, и у млекопитающих одна и та же.

Нобелевский лауреат 2011 года – Р. Штейнман родился 14 января 1943 года в Монреале (Канада). Окончил канадский университет Макгилла, степень доктора медицины получил в медицинском колледже Гарварда (США). С 1988 года Штейнман занимал пост профессора иммунологии в Рокфеллеровском университете в Нью-Йорке (США). В 1998 году он был назначен директором Центра по исследованию иммунологии и иммунопатологии имени Кристофера Брауна. Ральф Штейнман исследовал взаимодействие систем врождённого и приобретённого иммунитета. Ещё в 1973 году учёный обнаружил новый тип клеток иммунной системы – дендритные клетки. Дендритные клетки (Dendritic cells) — это гетерогенная популяция антигенпрезентирующих клеток костномозгового происхождения. Штейнман занимался изучением роли дендритных клеток иммунной системы и их уникальной способности активировать и регулировать работу механизмов приобретённого иммунитета на последнем этапе работы системы, когда патогенные микроорганизмы выводятся из организма. Учёный провёл с клеточными культурами серию экспериментов, в которых показал, что после встречи с патогеном дендритные клетки начинают стимулировать Т-лимфоциты и побуждать их к активным действиям против инфекционных агентов. В более поздних работах было выяснено, что дендритные клетки «показывают» Т-лимфоцитам их врагов: они захватывают из окружающей среды фрагменты бактерий и выносят их на свою поверхность так, что Т-клетки могут «пошупать» представленные кусочки и определить, представляют ли они опасность для организма.

Работы Ж. Хоффмана, Б. Бётлера и Р. Штейнмана в совокупности с исследованиями других учёных позволили понять, как работает иммунная система, и с учётом этого знания разрабатывать более эффективные стратегии вакцинации. Кроме того, медики приблизились к пониманию природы аутоиммунных заболеваний и научились ослаблять их интенсивность.

**ПРОБЛЕМА РЕЗИСТЕНТНОСТИ  
К АНТИРЕТРОВИРУСНЫМ ПРЕПАРАТАМ  
В ТЕРАПИИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ**

Галимзянова А.Р.

*ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения и социального развития России,  
Пермь, e-mail: Lebedinska@mail.ru*

Резистентность ВИЧ к антиретровирусным препаратам наиболее часто возникает при неадекватной схеме лечения, а также при неполном соблюдении пациентом рекомендаций врача по применению курса лечения. К некоторым группам препаратов, например, к нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы (НИОТ), резистентность развивается достаточно быстро. Это связано с тем, что при приёме данных препаратов достаточно единственной точечной мутации в геноме вируса для формирования высокой устойчивости возбудителя заболевания. Напротив, для развития высокой устойчивости к препаратам других групп, таких как ингибиторы протеазы, необ-

ходимо появление множественных мутаций. Некоторые из них, возникая на фоне терапии определённым препаратом, делают вирус устойчивым к нескольким или ко всем препаратам той же группы (Л.В. Петрова и соавт, 2008).

В последнее время было выявлено участие РНК-азы N в развитии лекарственной устойчивости к ингибиторам обратной транскриптазы. Новый двойной механизм устойчивости к нуклеозидным и нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы связан с мутациями в С-концевой области гена, которая включает РНК-азу N, что в конечном итоге приводит к изменениям в строении вируса.

Известно о проведении исследований распространённости в Российской Федерации первичной резистентности к антиретровирусным препаратам (АРВП). Результаты данных исследований свидетельствуют о низком уровне этого показателя, что, вероятно, связано с относительно ограниченным применением антиретровирусной терапии в нашей стране до 2005 года. Быстрое расширение в настоящее время доступа к АРВП может привести в будущем к увеличению частоты первичной резистентности ВИЧ в России.

Таким образом, в связи с прогнозируемым повышением резистентности ВИЧ перед фармакологической индустрией ставится задача создания лекарственных средств нового поколения и усовершенствования формул уже имеющихся препаратов.

#### ДЕНДРИТНЫЕ КЛЕТКИ КАК АКТИВАТОРЫ Т-ЛИМФОЦИТОВ

Караваев П.Г., Пудилова Э.В.

ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения и социального развития России, Пермь, e-mail: Lebedinska@mail.ru

Индукция некоторых эффекторных механизмов лимфоцитов, отвечающих за разрушение патогенов – это важнейшая функция дендритных клеток (ДК), которые активируют наивные Т-лимфоциты и способствуют их дифференцировке в определённый тип эффекторных клеток. Дендритные клетки – фагоцитирующие клетки. Они экспрессируют Толл-подобные рецепторы (TLR) и рецепторы для воспалительных цитокинов. В очаге инфекции ДК сигнализируют о присутствии микроорганизмов. Эти сигналы от микробов и цитокинов вызывают изменения в цитоскелете дендритных клеток, возникает резкая стимуляция их фагоцитарной активности, которая вызывает интернализацию инфекционного агента для последующего представления Т-лимфоцитам. Затем дендритные клетки вступают в стадию созревания и фагоцитарная активность их резко снижается. Всё это сопровождается экспрессией молекул главного комплекса гистосовместимости (МНС) обоих классов на их поверхности, начинается синтез цитокинов и происходит экспрессия костимулирующих молекул.

Наивные Т-лимфоциты прочно связываются с комплексом «пептид-молекула МНС» незрелых ДК в периферических лимфоидных тканях. Происходит «клонирование» эффекторных Т-лимфоцитов и их созревание. При помощи характерной комбинации хоуминговых молекул данные клетки направляются во вторичные лимфоидные ткани. Под контролем L-селектина, хемокиновых рецепторов CCR7 и интегрина LFA-1 лимфоциты попадают в лимфатические узлы. Выход клеток определяется ферментом сфингозин-1-фосфатаза. Активация приводит к подавлению S1P-рецептора и экспрессии CD69, поэтому активированные клетки задерживаются в лимфоидной тка-

ни и могут длительно взаимодействовать с ДК. Активированные Т-клетки быстро пролиферируют (их количество возрастает в 10 тыс. раз). Такое быстрое размножение Т-лимфоцитов с задержкой выхода приводит к увеличению лимфоузлов. На 5–7-й день заканчивается фаза колониальной экспансии: лимфоциты приобретают эффекторные характеристики. Образуется большое количество антигенспецифических Т-лимфоцитов, готовых мигрировать в инфицированные очаги. Рецептор программируемой смерти PD-1 – ингибиторный рецептор, который экспрессируется на дендритных клетках, – играет важную роль в регуляции эффекторных Т-лимфоцитов на периферии и в сохранении толерантности к собственным тканевым антигенам.

#### ВЛИЯНИЕ АГОНИСТА БЕТА-АДРЕНорецепТОРОВ ГЕКСОПРЕНАЛИНА СУЛЬФАТА IN VITRO НА ФАГОЦИТАРНУЮ АКТИВНОСТЬ НЕЙТРОФИЛОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ

Качина И.И., Шилов Д.Ю., Шилов Ю.И.

ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения и социального развития России, Пермь, e-mail: justmygoodtime@yandex.ru

Адренергические соединения и глюкокортикоиды, являясь основными регуляторами процессов адаптации организма, играют ключевую роль в нейроэндокринной модуляции функций иммунной системы. Показано, что адренергические механизмы участвуют в регуляции гуморального и клеточно-опосредованного иммунного ответа, функций циркулирующего пула фагоцитирующих клеток у экспериментальных животных при стрессе [1, 2], однако влияние адренергических соединений на фагоцитарную активность лейкоцитов у практически здоровых людей изучено недостаточно.

**Цель работы** – исследование влияния агониста бета-адренорецепторов гексопреналина сульфата *in vitro* на фагоцитарную активность нейтрофилов крови здоровых людей.

Для исследования использовали периферическую венозную кровь, полученную от 12 практически здоровых мужчин-добровольцев (средний возраст – 21 год). В микропробирках с антиадгезивным покрытием смешивали 25 мкл крови с 12,5 мкл гексопреналина сульфата («гинипрал®», Nycomed, Австрия; действует более избирательно на бета<sub>2</sub>-адренорецепторы) в конечной концентрации 10<sup>-6</sup> М на забуференной среде (ЗС, среда 199 с добавлением 10 мМ НЕРЕС и 2 мМ L-глутамин) или с 12,5 мкл ЗС. После инкубации при 37 °С в течение 60 минут вносили по 12,5 мкл формализированных эритроцитов барана (200·10<sup>6</sup> клеток/мл на 3 °С) и через 20 минут инкубации при 37 °С делали препараты для микроскопии [1, 2]. Исследованная концентрация агониста бета-адренорецепторов сопоставима с уровнем катехоламинов в органах лимфоидного комплекса [3]. Статистический анализ проводили с использованием *t*-критерия Стьюдента и *T*-критерия Вилкоксона для парных данных.

Установлено, что внесение *in vitro* бета-адренергического агониста гексопреналина сульфата приводит к снижению относительных (отн. число захваченных нейтрофилами объектов фагоцитоза, фагоцитарный индекс) и абсолютных (абс. число объектов фагоцитоза, абс. число фагоцитирующих клеток, абс. число активных фагоцитов) показателей нейтрофильного фагоцитоза к контролю (таблица).