

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 (АРВИ). 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 АРВИТ 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, хемокриновых 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 бета₂-адренорецепторы) в конечной концентрации 10⁻⁶ 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 (200·10⁶ 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).

Влияние гексопреналина сульфата (10–6 М) *in vitro* на показатели фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови здоровых доноров

Показатели	Контроль (преинкубация со средой)	Гексопреналина сульфат
Отн. число объектов фагоцитоза	0,90 ± 0,21	0,73 ± 0,18**
Отн. число фагоцитирующих клеток	50,89 ± 5,47	43,75 ± 6,01
Отн. число активных фагоцитов с двумя и более объектами	21,99 ± 6,48	17,70 ± 5,51
Фагоцитарный индекс	1,60 ± 0,16	1,49 ± 0,13**
Абс. число объектов	3007,53 ± 561,51	2334,74 ± 458,31**
Абс. число фагоцитирующих клеток	1763,65 ± 156,10	1462,19 ± 133,83*
Абс. число активных фагоцитов с двумя и более объектами	721,69 ± 174,01	551,85 ± 145,83**

Примечание. * – $p < 0,05$ по *t*-критерию Стьюдента для парных данных; # – $p < 0,05$ по парному Т-критерию Вилкоксона.

Таким образом, у практически здоровых людей гексопреналина сульфат *in vitro* оказывает угнетающий эффект на нейтрофильный фагоцитоз.

Список литературы

- Shilov Ju.I., Orlova E.G. Role of adrenergic mechanisms in regulation of phagocytic cell functions in acute stress response // *Immunol. Lett.* – 2003. – Vol. 86. – P. 229-233.
- Shilov Ju.I., Lanin D.V., Shilov S.Ju., Orlova E.G. Influence of beta-adrenergic receptor blockade on immunomodulatory effects of hydrocortisone // *New Research on Immunology* / Ed. by Barbara A. Veskler / Nova Biomedical Books. – New York: Nova Science Publishers, Inc., 2005. (ISBN: 1-59454-289-9). – P. 167–191.3.
- Rogausch H., Bock T., Voigt K.H., Besedovsky H. The sympathetic control of blood supply is different in the spleen and lymph nodes // *Neuroimmunomodul.* – 2004. – Vol. 11 (1). – P. 58-64.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ДЕНДРИТНЫХ КЛЕТОК ДЛЯ СОЗДАНИЯ ДК-ВАКЦИН

Лопатина А.Е., Макарова Н.А.

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

Для создания вакцин на основе дендритных клеток (ДК) проводятся следующие мероприятия. С помощью специальных методов из крови больного выделяются клетки-предшественники, из которых впоследствии выращиваются ДК. Их высаживают в культуральные сосуды с питательными средами и антибиотиками. Во время фазы созревания в культуру клеток добавляют антигены опухолевых клеток, полученные путем генной инженерии, либо лизат опухоли самого пациента. Незрелые ДК способны захватывать эти структуры. Захваченные молекулы претерпевают структурные изменения, чтобы позднее характерный признак этой опухоли мог быть лучше распознан другими иммунными клетками. В результате этих процессов незрелые клетки превращаются в зрелые ДК, несущие на своей поверхности антигены опухоли с особой сигнальной последовательностью. Именно эту последовательность и распознаёт иммунная клетка как чужеродную.

Созревшие дендритные клетки вводятся под кожу пациента, откуда они активно перемещаются в лимфатические узлы, активируя цитотоксические Т-лимфоциты (ЦТЛ), которые при контакте с опухолевой клеткой уничтожают её. Активные ЦТЛ, при-

мированные чужеродным антигеном, с током крови распространяются по всему организму и реализуют свои киллерные функции.

Использование дендритных клеток для лечения онкологических заболеваний стало особо привлекательным методом после обнаружения ряда опухолеассоциированных антигенов (ОАА). К ОАА следует отнести: во-первых, антигены онкогенных вирусов (при карциноме печени – вирусы гепатита В и С, при раке шейки матки – вирус папилломы, при лимфоме Беркитта – вирус Эпштейна-Барр и др.); во-вторых, изменённые белки, возникшие в результате соматических мутаций; в-третьих, не экспрессируемые в соматических тканях взрослого организма антигены; в-четвертых, нормальные антигены, гиперэкспрессируемые опухолью (антигены меланом).

ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНЫХ СВОЙСТВ ДЕНДРИТНЫХ КЛЕТОК

Лопатина А.Е., Макарова Н.А.

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

Дендритные клетки (ДК) представляют собой профессиональные антигенпредставляющие клетки (АПК) костномозгового происхождения. ДК — ключевой тип клеток на всех этапах реализации эффекторных функций иммунитета, имеющих наиболее мощный потенциал по сравнению с другими АПК. Они обладают уникальной способностью индуцировать и регулировать и первичный, и вторичный иммунный ответ. Кроме того, дендритные клетки способны активировать В-лимфоциты и NK (натуральные киллеры). ДК играют важную роль в инициации и регуляции иммунных реакций, направленных против вирусов, бактерий и других патогенных организмов. Они участвуют в реакции отторжения трансплантата, в развитии иммунологической толерантности, а также в патогенезе различных клинических симптомов и заболеваний. Самое важное свойство дендритных клеток — способность примировать «наивные» Т-лимфоциты при первом их контакте с антигеном. Следовательно, дендритные клетки являются специализированными индукторами специфического Т-клеточного ответа.

ДК, как и клетки крови, имеют своё происхождение от гемопоэтических стволовых клеток. Одна из самых ранних стадий — развитие клеток-предшественников, которые имеют выраженную тенденцию изменения в сторону лимфоидных или миелоидных клеток. Помимо ДК миелоидного и лимфоидного происхождения, циркулирующих в крови и лимфе, существует целый ряд ДК, располагающихся в лимфоидных и в других тканях.

Фолликулярные ДК экспонируют антиген В-клеткам в центрах размножения фолликулов лимфатических узлов, селезёнки и лимфоидной ткани слизистых оболочек. Дендритные клетки центров размножения, экспрессирующие белки главного комплекса гистосовместимости II класса, обнаруживаются внутри вторичных В-клеточных фолликулов. Опухольассоциированные ДК характеризуются фенотипом незрелых ДК с высокой экспрессией CD1a и низкой экспрессией костимулирующих молекул (CD80, CD86, CD40). Эпидермальные ДК – клетки Лангерганса располагаются в базальных и супрабазальных слоях эпидермиса. Интерстициальные ДК (иДК) являются разновидностью миелоидных ДК и известны как тканевые ДК. Дермальные ДК являются разновидностью