

Клиническая медицина

органических проявлений сосудистой церебральной патологии также сопровождаются локальными изменениями гемостаза. Целью данной работы явилось изучение взаимосвязи между уровнем ФАСЖ и развитием цереброваскулярных нарушений у больных АГ различного генеза.

Материал и методы

Обследовано 45 больных АГ различного генеза (26 мужчин в возрасте 30–65 лет и 19 женщин в возрасте 29–68 лет). У 16 больных диагностирован синдром злокачественной гипертонии, у 14 — высокая стабильная эссенциальная гипертония, у 10 — высокая стабильная симптоматическая гипертония (на фоне хронического пиелонефрита — у 5, хронического гломерулонефрита — у 5), лабильное течение гипертонии отмечено у 5 пациентов.

В обследовании были использованы: 1) прямая октализмостология; 2) определение ФАСЖ на стандартизованных фибриновых пластинках модифицированным методом Аструпа—Моллерта [3] (уровень ФАСЖ выражали в площади зон лизиса фибринового тела мм²); 3) магнитно-резонансная (МР) томография головного мозга на аппарате "ОБРАЗ-1" ("АЗ", Москва) с низкой напряженностью магнитного поля (0.14 Т). Исследования проводили в аксиальной, фронтальной и сагиттальной плоскости в стандартном мультифазном режиме (ME) режима инверсии — восстановления (JR) и спин-эхо (SE) на срезах толщиной 6 мм с шагом 8 мм (матрица изображения 256 х 256); 4) исследование свертывающей и противосвертывающей систем крови, взятой из локтевой вены по общепринятым клинико-лабораторным показателям. Полученные данные обработаны методами вариационной статистики с выделением значимости различий по критерию Стьюдента.

Результаты и обсуждение

На основании проведенного комплексного обследования были выделены 2 группы больных.

В 1-ю группу включено 20 больных АГ с верифицированными при МР-томографии органическими цереброваскулярными нарушениями: у 5 пациентов диагностирована злокачественная АГ, у 6 — злокачественное течение симптоматической АГ (на фоне хронического пиелонефрита — у 1, хронического гломерулонефрита — у 4, окклюзии почечной артерии — у 1); у 5 — высокая стабильная эссенциальная гипертония; у 4 — высокая стабильная симптоматическая гипертония (на фоне хрониче-

ского инфаркта миокарда — у 3, хронического пиелонефрита — у 1), у 3 больных в анамнезе имелись ОНМК (у 2 — в бассейне Т2-завешенных зон, у 1 — в бассейне Т2-завешенных зон и в бассейне пролонгированности выявлено одностороннее расположение очагов повышенной интенсивности сигнала. Офтальмоскопически у 3 из них на стороне поражения наблюдались проявления гипертонической ретинопатии, у 1 — частичный гематофтальм, посттравматическая ретинопатия. На противоположной стороне изменения глазного дна соответствовали картине гипертонического ангиосклероза. У остальных больных этой группы при офтальмоскопии обнаружены симметричные изменения глазного дна в виде гипертонического ангиосклероза (у 2) и гипертонической ангиопатии (у 1).

Анализ ФАСЖ в 1-й группе показал асимметрию ее значений у больных со стороны локализации очагов повышенной интенсивности сигнала в головном мозге. На стороне патологического процесса уровень ФАСЖ был на 26.1±3.76% ниже по сравнению с другой стороной. Различия в величине ФАСЖ у больных 2-й группы на разных этапах составили 10.6±0.8%. При изучении коагулограмм крови выявлено нарушение свертывающей и противосвертывающей систем крови в обеих группах больных на выделено.

Считается, что мелкие очаги повышенной интенсивности сигнала, полученного при МР-томографии головного мозга, представляют собой небольшие зоны инфаркта или ишемии белого вещества [8]. В дальнейшем происходит глиоз и атрофия, которые на магнитно-резонансных изображениях выглядят как небольшие участки высокоинтенсивного сигнала, а при гистологическом исследовании обнаруживаются зоны атрофической периваскулярной демиелинизации [9]. В литературе высказывается предположение, что локальная ишемия является результатом утолщения стенки артерий, которое препятствует кровоснабжению окружающей сосуд ткани мозга, не имеющей капилляров [9]. Однако данная гипотеза не учитывает возможных локальных нарушений гемостаза, сопутствующих изменениям сосудистой стенки при АГ.

У больных АГ различного генеза с цереброваскулярными нарушениями, верифицированными МР-томографией, отмечено статистически значимое снижение ФАСЖ. Сравнение уровня ФАСЖ у больных 1 и 2-й групп показало, что при возникновении ишемических очагов в головном мозге на одной стороне наблюдается достоверное снижение ее значений в глазу на стороне поражения. Кроме того, у части

этих больных (57%) при офтальмоскопии зарегистрирована асимметричная картина глазного дна с проявлениями гипертонической и посттравматической ретинопатии на стороне локализации патологического процесса в головном мозге.

Полученные данные указывают на существенную роль изменений локального гемостаза, которые проявляются соответствующими сдвигами ФАСЖ при возникновении сосудистых церебральных нарушений у больных АГ различного генеза. Снижение уровня ФАСЖ, вероятно, отражает локальное нарушение гемостаза именно в конечных ветвях внутренней сонной артерии с развитием зон ишемии в головном мозге, нарушениями микроциркуляции в сосудистой системе глаза, поскольку при этом отсутствуют явления гиперкоагуляции в общем кровотоке. Сказанное согласуется с концепцией "мозаичности" гемостатического паттерна в различных участках кровотока [1, 7], наследшей свое подтверждение как в эксперименте, так и в клинике [2, 6].

Определение ФАСЖ у больных АГ как простой, неинвазивный и информативный метод исследования может быть использовано в качестве дополнительного критерия диагностики локальных гемостатических нарушений в бассейне внутренних сонных артерий, а уровень ниже 40 мм² следует рассматривать как прогностически не-

Клиническая медицина

благоприятный в плане возможности возникновения у больных осложняющих течение АГ цереброваскулярных нарушений.

Выводы

1. У больных артериальной гипертензией различного генеза, осложненной цереброваскулярными нарушениями, верифицированными при МР-томографии, определяется снижение уровня фибринолитической активности слезной жидкости, причем при односторонней локализации структурно-морфологических изменений в головном мозге — на стороне патологического процесса.

2. Исследование фибринолитической активности слезной жидкости может быть использовано в качестве критерия прогнозирования возникновения сосудистой патологии головного мозга у больных артериальной гипертензией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Германов В. А. Методологические вопросы современной клинической гематологии // Проблемы гематологии. — 1981. — N 3. — С. 6–12.
2. Камышко В. И., Феодоров А. С., Олешкевич Ф. В. Фибринолитическая активность слезной жидкости в острым периодом мозгового инсульта // Здравоохран. Беларусь. — 1983. — N 7. — С. 17–20.
3. Камышко В. И., Николаев В. В., Николаев В. В. и др. Способ диагностики тромбозов вен конечностей. А. с. 1309953 СССР // Опрыт. — 1987. — N 18.

Лекции и обзоры

В. В. ЗИНЧУК, М. В. БОРИСЮК

РОЛЬ ОКИСИ АЗОТА В ПРОЦЕССАХ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ

Кафедра биофизики и нормальной физиологии Гродненского медицинского института

В организме постоянно протекают реакции перекисного окисления липидов (ПОЛ). В обычных условиях в митохондриях в результате окислительного фосфорилирования не более 5% всего кислорода идет на образование различных окислительных радикалов, но при патологических и экстремальных условиях это соотношение может существенно измениться [12]. В обзорах последних лет [1, 2] анализировалось преимущественно значение суперок-

сидного анион-радикала, перекиси водорода, гидроксильного радикала, некоторых других и практически совсем не рассматривалась роль окиси азота (NO) в образовании активированных метаболитов. Последние десятилетия данные соединения вызывают интерес различных исследователей, в одной из работ он получил название "молекулы 1992 г." [10]. В обзорах R. F. Furchgott, J. V. Zawadzki [13] на аортальных кольцах кроликов, лишенных эн-

4. Маджово Н. М., Трошин С. Д. Дисфункция цереброваскулярных заболеваний. — Ташкент. — 1985. — С. 7–107.
5. Мискин С. С. Прозаические гипертонические остроты нарушения мозгового кровообращения. — Минск. Выш. шк. 1987. — С. 30–43. 133–166.
6. Николаев В. В., Патонов В. В. Лечение гипертонических тромбозов вен сетчатки. Автореф. дис. ... в ра мед. наук. — М., 1987.
7. Проблемы и перспективы в лечении гипертензивных кризов / Под ред. О. К. Гаприлова. — М., 1981. — С. 25–37.
8. Gerard G., Weisberg Z. A. // Neurology. — 1986. — Vol. 36, N 7. — P. 998–1001.
9. Kivcaitiek L. B., Nayman Z. A. // White-matter lesions in MR imaging of clinically healthy brains of elderly subjects: Possible pathologic basis // Radiology. — 1987. — Vol. 162. — P. 509.

Получила 26.03.96.

LACRIMAL FLUID FIBRINOLYTIC ACTIVITY IN HYPERTENSIVE PATIENTS WITH CEREBROVASCULAR ABNORMALITIES

I. N. Marchenko, L. A. Katsnelson, O. A. Vikhet, L. N. Machenik, M. Ye. Vasilev, A. S. Fedulov

The lacrimal fluid fibrinolytic activity (LFFA) study and magnetic resonance tomography (MRT) of the brain have been fulfilled in 45 hypertensive patients with cerebrovascular abnormalities verified by MRT-tomography. The data revealed prove that the lacrimal fluid fibrinolytic activity may be used as a criteria for prediction of a cerebrovascular pathology risk in hypertensive patients.

путствии восстановленного никотинамид-дениндинуклеотидфосфата (NADPH) и Zn^{2+} , в результате один атом кислорода из молекулы O_2 связывается с концевым гуанидиновым азотом аргинина:

$$\text{аргинин} + \text{O}_2 \xrightarrow{\text{L-цитруллин} + \text{NO}} \text{NO-синтаза}$$

Для данной реакции требуется фермент NO-синтаза, наличие которого установлено в различных тканях (эндотелий сосудов, нейроны периферической и центральной нервной системы, макрофаги и т.д.). Различая (по механизмам регуляции активности) несколько изоформ NO-синтазы, конститутивная, индуцибельная и смешанная. Активность конститутивной NO-синтазы присутствует в эндотелии, нейронах периферической и центральной нервной системы, не зависит от воздействия каких-либо возмущающих факторов [10]. В то время как индуцибельная NO-синтаза активно проявляет свои энзиматические свойства под воздействием различных физиологических агентов (эндотоксины, цитокины) и обуславливает образование больших количеств NO [6]. Конститутивная NO-синтаза присутствует в определенных клетках. Ее активность зависит от содержания Ca^{2+} , который в комплексе с кальмодулином обладает по отношению к ней инициирующим действием. При снижении концентрации Ca^{2+} уменьшается образование NO. Индуцибельная изоформа NO-синтазы в норме практически отсутствует, но при воздействии ряда патологических факторов происходит усиленное ее образование. NO диффундирует из образовавшейся клетки в другие, взаимодействуя со специфическими молекулярными рецепторными белками (например, гуанилатциклаза), а молекула связываясь с железом гемической группы этого фермента, через Ca^{2+} активирует многие клеточные процессы, ведущие к изменению просвета сосуда, передаче сигнала нейронами, к обеспечению цитотоксических эффектов нейтрофилов. Дegrаdация NO осуществляется путем связывания его с гемоглобином эритроцитов (в силу высокого сродства к гемосодержащим белкам) [38]. NO, диффундируя в стенки сосудов в просвет, проникает в эндотелий и связывается с оксигенированным или дезоксигенированным гемоглобином. Взаимодействие с оксигемоглобином приводит к образованию нитрата и метгемоглобина, который затем восстанавливается активной редуктазой. С дезоксигемоглобином NO образует стабильное соединение нитрозогемоглобин, который при выделении H_2O_2 дезинтегрируется до гемоглобина и нитрата. Конечным метаболитом NO

является нитрат, элиминирующийся из плазмы путем клубочковой фильтрации. Этот механизм является ведущим в инактивации NO и элиминации его из организма. NO играет важную физиологическую

наблюдений сердечно-сосудистой, иммунной, нервной системы [5, 26]. Дилатация просвета сосудов поддерживает нормальное функциональное состояние в эндотелиальных клетках NO. При введении в организм ингибиторов NO наблюдается сокращение гладких мышц сосуда и повышение артериального давления. NO может автоматически регулировать кровоток в ответ на местные изменения в некоторых областях сосудистой сети. Нарушение NO-синтетической функции эндотелия участвует в генезе ряда гипертензий, атеросклероза, диабета. NO оказывает также влияние (отрицательное ионотропное действие) на сократительную способность миокарда. Наблюдаемая при вирусном миокардите обратимая дисфункция левого желудочка обусловлена избытком синтаза NO. Чрезвычайно важная роль принадлежит NO и в процессе свертывания крови (диффузия в тромбоциты; она ингибирует агрегацию тромбоцитов).

Широкий диапазон физиологических функций NO [5, 22, 25, 36] реализуется через различные механизмы, и в частности через участие в процессах свободнорадикального окисления [4, 34]. Молекула NO обладает высокой реакционной способностью, обусловленной особенностью ее электронной структуры (наличие неспаренного электрона на внешней орбитали). Время жизни ее невелико — несколько секунд. Взаимодействие NO с активными формами кислорода имеет сложный характер. NO может быть как источником радикалов, так и их гасителем [34]. Проксигеновальные действие NO связано с ее свободнорадикальной природой и способностью реагировать с O₂, образовывать пероксинитрит [9, 20, 32, 36].

Пероксинитрит является сильным окислителем по отношению ко многим соединениям:

$$\text{ONOO}^- + \text{H}^+ \longrightarrow \text{OH}^\bullet + \text{NO}_2^-$$
$$\text{ONOO}^- + \text{R-SH} \longrightarrow \text{R-SOx},$$
$$\text{ONOO}^- \longrightarrow \text{NO}_2^+ + \text{OH}^-.$$

ном полукизны в биологических системах менее 1 с [11, 37]. Скорость образования окисленного "ОНО" альдегидными макрофитами крыс может достигать до 0,11 нмоль/млн. кл.мин., скорость накопления при этом нитрита и нитрата равняется 0,10 и 0,001 нмоль/млн. кл.мин. соответственно [19].

Ввиду вредности NO и органических пероксидных радикалов продукты их взаимодействия могут вносить значимый вклад в протекание различных физиологических процессов. Известно регуляторное действие продуктов взаимодействия NO и O₂⁻ на образование гистамина. Антигистаминные свойства NO связаны с ее способностью инактивировать O₂⁻, так как СОД и супероксидогенератор NO ингибируют адгезию лейкоцитов в основном в условиях, связанных с образованием O₂⁻ [14]. Физиологические концентрации O₂⁻ снижают транспорт Na⁺ в мембранах отдельных клетках типа II, повреждая локально расположенные чувствительные к амилориду каналы Na⁺ [17]. ONOO⁻ способствует агрегации тромбоцитов и предупреждает ее ингибирование допамином NO, простациклином и индометацином. Эффекты ONOO⁻ в биологических системах критически зависят от биологической среды, в которой находится оксидант [27].

В повреждении мозга при ишемии или гипоксии участвуют NO и кислородные радикалы, действуя следующим образом [3]. Ишемия вызывает перекисное окисление липидов, вызывая повреждение мембраны нейронов, вызывая сингаплярное раздражение возбуждающих нейротрансмиттеров глутамата, которое нейротрансмиттерный рецептор или ионотропный рецептор открывает зависимость от напряжения N-метил-D-аспаратат-специфичный рецептор глутаматного рецептора или ионотропного, позволяя Ca^{2+} накапливаться в нейроне. Ca^{2+} активирует зависимость от O_2 NO-синтазы. Образующий пероксинитрит диффундирует на несколько микронов, после чего происходит разделение, образуя мощные цитоксические окислители OH^- и NO_2^- . Эта гипоксия согласуется с имеющимися данными о защитном действии антагонистов глутамата и гасителей кислородных радикалов в ограничении инфаркта мозга после острого ишемии.

В генезе вазогенного отека участвует реакция NO с $\text{O}_2^{\cdot -}$, ведущая к образованию потенциально токсичного $\text{ONOO}^{\cdot -}$. Мыши,

Обработанные ингибитором NO-синтазы, имели на 37% меньший холодостойкий ток [8]. ONOO⁻ релаксирует сосудистую ткань, частично посредством нитрозилирования тканевого GSH или других тиолов [41]. Итохохондри могут быть ключевым внутриселеновым локусом для токсических эффектов ONOO⁻ при развитии атеросклероза.

Лекции и обзоры

поддержание NO в венозной крови коронарных артерий при гипоксии значительно снижается, а при реоксигенации в условиях искусственного кровообращения возрастает существенно выше догипоксического уровня [25]. При реоксигенации после ишемической гипоксии ингибирование синтеза NO защищает нейроны, а при добавлении в среду

—эргиния или гемоглобина его протектор — действие антиоксидантов [3]. Существенная зависимость между цитостатической активностью и ингибированием токсических эффектов NO и активными формами кислорода. Введение антиоксидантов или ингибитора NO-синтазы в кровоток экстракорпоральной кровотоки вызывает аналогичные и практически полную защиту реоксигенированного поражения миокарда, но эти защитные эффекты исчезают при добавлении в кровоток избыточного количества L-аргинина [25].

Антиоксидантное действие NO [40, 41, 42] может быть обусловлено взаимодействием с $O_2^{\cdot -}$ и H_2O_2 в условиях, при которых образуется главный эффект – является устранение этих радикалов. NO в данном случае действует как эндогенный гаситель свободных радикалов. В присутствии NO цитохром $P-450$ или H_2O_2 заметно сохраняется [40]. Образование $O_2^{\cdot -}$ оценивается по хемилюминесценции, в присутствии ингибитора NO-синтазы несколько возрастает, на основании чего предполагается, что вырабатываемый эндотелиальными клетками NO частично метаболизируется в реакцию с $O_2^{\cdot -}$ [23]. Взаимодействие ONOO $^-$ с альбумином может быть одним из аспектов антиоксидантного действия во внеклеточных жидкостях [15]. Это соединение ингибирует окисление липидов низкой плотностью, действуя как антиоксидант оболочки [16]. NO можно считать гасителем $O_2^{\cdot -}$, поскольку создается химический барьер для цитотоксических свободных радикалов [35].

Приведенные данные об участии NO в свободнорадикальных процессах неоднозначны. Как видим, NO проявляется как про-оксидант, так и антиоксидант в зависимости от концентрации. Такая полярность свойств, очевидно, определяется особенностью ее синтеза, а именно типом клеток, в которых он производится, и характеристикой NO-синтазы. NO имеет как положительное значение в

беспечении защиты организма от воздействия чужеродных субстанций, так и отрицательное при избыточном синтезе NO. Несмотря на участие в обеспечении многих физиологических процессов, избыточное образование NO может ингибировать действие этого медиатора непосредственно по свободнорадикальному механизму, вызывая активирование процессов ПОЛ. Вопрос

ЛИТЕРАТУРА

1. Владимирцов Ю. А., Азизова О. А., Деляга И. И. и др. Свободные радикалы в жизни человека // Итоги науки и техники ВНИИТАН АН СССР. Сер. Биология. — Т. 29. С. 61—252.
2. Зюков Н. К., Меньшикова Е. Б. // Успехи современной биологии. — 1993. — Т. 113. N 3. — С. 286—296.
3. Beckman J. S. // J. Dev. Physiol. — 1991. — Vol. 15, N 1. — P. 53—59.
4. Beckman J. S., Ye Y. Z., Anderson P. G. et al. // Biol. Chem. Hoppe Seyler. — 1994. — Vol. 375, N 2. — P. 81—88.
5. Borisjuk V. V., Zinchuk V. V. // Thermoregulation and Temperature Adaptation / Eds V. N. Goufman. — Minsk, 1995. — P. 86—89.
6. Busse R., Mutsch A. // FEBS (Lett) — 1990. — Vol. 264. — P. 234—239.
7. Canneras M. C., Pargament G. A., Calz S. D. et al. // FEBS (Lett) — 1994. — Vol. 341, N 1. — P. 95—98.
8. Cazevelle C., Muller A., Meynier F. et al. // Free Radic. Biol. Med. — 1993. — Vol. 14, N 4. — P. 389—395.
9. Danley-Usmar V. M., Hogg N., O'Leary J. J. et al. // Free Radic. Res. Commun. — 1992. — Vol. 17, N 1. — P. 9—20.
10. Dolanov J. A. // Arch. Mal. Coeur. Vaisc. — 1993. — Vol. 86. — P. 1617—1624.
11. Denticola A., Rubbo H., Rodriguez D. et al. // Arch. Biochem. Biophys. — 1993. — Vol. 304, N 1. — P. 279—286.
12. Freeman B. A., Crapo J. D. // Laboratory investigation. — 1992. — Vol. 47, N 5. — P. 412—428.
13. Furdigott R. F., Zawadzki J. V. // Nature. — 1990. — Vol. 288. — P. 373—376.
14. Gaboury J., Woodman R. C., Granger D. N. et al. // Am. J. Physiol. — 1993. — Vol. 265, N 3 (Pt 2). — P. H862—H867.
15. Gatti R. M., Rade R. A., Augusto O. et al. // FEBS Lett. — 1994. — Vol. 348, N 3. — P. 287—290.
16. Hogg N., Kallayaraman B., Joseph J. et al. // FEBS (Lett) — 1993. — Vol. 334, N 2. — P. 170—174.
17. Hu P., Ischropoulos H., Beckman J. S. et al. // Am. J. Physiol. — 1994. — Vol. 266, N 6 (Pt 1). — P. 628—634.
18. Ignarro L. J., Buno G. M., Byrns R. E., Chaudhuri G. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1987. — Vol. 84. — P. 9265—9269.
19. Ischropoulos H., Zhu L. B., Beckman J. S. // Arch. Biochem. Biophys. — 1992. — Vol. 298, N 2. — P. 446—451.
20. Jeschke H., Schir V. B., Farhood A. // Life Sci. — 1992. — Vol. 50, N 23. — P. 1797—1804.
21. Jessup W., Mohr D., Gieseg S. P. et al. // Arch. Biochem. Biophys. — 1992. — Vol. 1180, N 1. — P. 73—82.
22. Konturek K., Konturek P. C. // Digestion. — 1995. — Vol. 56, N 1. — P. 1—13.
23. Kooy N. W., Royall J. A., Ischropoulos H. // Free Radic. Biol. Med. — 1994. — Vol. 16, N 2. — P. 149—156.

24. Mastri E., Bianchi S., Mugnai L. et al. // *Agents Actions*. — 1991. — Vol. 33, N 1—2. — P. 53—56.
25. Mathies G., Sherman M. P., Beckborg G. D. et al. // *Am. J. Physiol.* — 1992. — Vol. 262, N 2 (Pt 2). — P. H616—H620.
26. Morada S., Palmer R. M. J., Higgs E. A. et al. // *Pharmacol. Rev.* — 1991. — Vol. 43, N 2. — P. 109—142.
27. Moro M. A., Danley-Ustmar V. M., Goodman D. A. et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 1994. — Vol. 91, N 14. — P. 6702—6706.
28. Oury T. D., Planados C. A., Crapo J. D. et al. // *J. Biol. Chem.* — 1993. — Vol. 268, N 21. — P. 15394—15398.
29. Palmer R. M. J., Fertig A. G., Morada S. // *Nature*. — 1987. — Vol. 327. — P. 524—526.
30. Palmer R. M. J., Morada S. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1989. — Vol. 158. — P. 348—352.
31. Pendino K. J., Laskin J. D., Slater R. L. et al. // *J. Immunol.* — 1993. — Vol. 151, N 12. — P. 7196—7205.
32. Pryor W. A., Squadito G. L. // *Am. J. Physiol.* — 1996. — Vol. 268, N 5 (Pt 1). — P. L699—L702.
33. Rad R., Rodriguez M., Castro L. et al. // *Arch. Biochem. Biophys.* — 1994. — Vol. 308, N 1. — P. 89—95.
34. Robak J., Gryglewski R. J. // *J. Pharmacol.* — 1993. — Vol. 45. — P. 51—58.
35. Rubanyi G. M., Ho E. H., Cantor E. H. et al. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1991. — Vol. 181, N 3. — P. 1392—1397.
36. Sies H., de Groot H. // *Toxicol. Lett.* — 1992. — N 64—65. — P. 547—551.
37. Squadito G. L., Pryor W. A. // *J. Chem. Biol. Interact.* — 1995. — Vol. 96, N 2. — P. 203—206.
38. Wennmalm A. // *J. Inter. Med.* — 1994. — Vol. 235. — P. 317—327.
39. White C. R., Brock T. A., Chang L. Y. et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 1994. — Vol. 91, N 3. — P. 1044—1048.
40. Wink D. A., Harbauer I., Krishna M. C. et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 1993. — Vol. 90, N 21. — P. 9813—9817.
41. Wu M., Pritchard K. A., Kaminski P. M. et al. // *Am. J. Physiol.* — 1994. — Vol. 266, N 5 (Pt 2). — P. H2108—H2113.
42. Yu L., Gengro P. E., Niederberger M. et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 1994. — Vol. 91, N 5. — P. 1691—1695.
43. Zhu L., Gurn C., Beckman J. S. // *Arch. Biochem. Biophys.* — 1992. — Vol. 298, N 2. — P. 452—457.

Поступила 21.12.95.

М. П. ПОТАПЧЕВ

ЗНАЧЕНИЕ ИММУНОРЕГУЛЯТОРНЫХ ЦИТОКИНОВ В ФОРМИРОВАНИИ РЕАКЦИИ ВОСПАЛЕНИЯ

НИИ гематологии и переливания крови Минздрава Республики Беларусь

изменяют (модулируют) их биологическое действие на клетки.

5. Цитокины оказывают свое влияние на чувствительную клетку путем взаимодействия со специфическими клеточными рецепторами, экспрессия которых зависит от действия на клетку специфических сигналов (включая сами цитокины) и связана с синтезом mРНК и белка.

6. Для многих чувствительных клеток цитокины выступают в качестве факторов, обеспечивающих их жизнеспособность и деление.

В связи с отсутствием всеобъемлющей классификации цитокинов их обычно разделяют по функциональному признаку [5], а именно:

1. Медиаторы естественного иммунитета (α - и β -интерфероны (ИФН), α -фактор некроза опухолей (ФНО), интерлейкин-1, интерлейкин-6, интерлейкин-8 и другие хемокины).
2. Медиаторы, действующие преимущественно на лимфоциты (интерлейкин-2, интерлейкин-4, β -трансформирующий фактор роста (β -ТФР), интерлейкин-13, интерлейкин-15).
3. Медиаторы иммуноопосредованного воспаления (γ -интерферон, лимфотоксин, интерлейкин-5, интерлейкин-10, интерлейкин-12, фактор подавления миграции лейкоцитов).
4. Гематopoietические факторы (с-Kit лиганд, интерлейкин-3, гранулоцитарно-макрофагальный, гранулоцитарно-макро-

фагальный колонистимулирующие факторы (ГМ-КСФ), интерлейкин-7, интерлейкин-9, интерлейкин-11).

Как видно, часть цитокинов имеют исторически сложившиеся названия, а часть, охарактеризованные в соответствии с требованиями подкласса ВОЗ по цитокинам, получили название "интерлейкины" (то есть медиаторы, опосредующие взаимодействие лейкоцитов). Следует уточнить, что биологическая активность цитокинов может отличаться от классифицируемой в зависимости от условий ее выявления *in vitro*, в то же время в организме может быть обнаружен гораздо более широкий спектр биологического действия одного и того же цитокина.

Локальное действие цитокинов в очаге острого воспаления. Любое проявление острого воспаления (патогена) вызывает повреждение тканей и нарушение целостности покровов внутри организма сопровождается в течение нескольких минут выделением поврежденными клетками кожи и слизистых оболочек (кератиноцитами, эпидермальными, эндотелиальными, эпителиальными клетками) ИЛ-1, ИЛ-6, α - и β -ИФН, ИЛ-8. Цитокиновый профиль определяется местом (легочным, кишечным) и массивностью повреждения, видом и количеством внедрившегося патогена. Поврежденные и рядом расположенные здоровые клетки различаются по спектру выделяемых цитокинов. Инфицирование вирусом Эпштейна—Барр (ВЭБ)

Лекции и обзоры

Так, продукция α -ФНО практически не отличается у иммунодефицитных и нормальных мышей, но уровень γ -ИФН у первых гораздо ниже.

Локально выделяемые цитокины вызывают несколько общих функций. Это формирование клеточного микроокружения, которое позволяет ограничить очаг воспаления, ИЛ-3 и другие хемокины вызывают миграцию в очаг воспаления из кровеносных сосудов нейтрофилов, моноцитов, лимфоцитов, клеток [6]. Кроме того, β -ИЛ-1, α -ФНО, ИЛ-6, интерфероны вызывают активацию близлежащих эпителиальных, эндермальных и других клеток, а также мигрирующих в очаг лейкоцитов, повышая их устойчивость к воздействию патогена, усиливая их жизнеспособность [9]. Большинство цитокинов воспаления (интерфероны, ИЛ-1, α -ФНО, ИЛ-6, ИЛ-8, ГМ-КСФ) усиливают фагоцитоз и кислородозависимые и кислороднезависимые механизмы уничтожения бактерий, простейших, вирусов, грибов мигрировавшими в очаг факторами цитокинов (нейтрофилами, макрофагами, естественными киллерными клетками — ЕК-клетками) [3, 4]. Некоторые цитокины обладают прямым антибактериальным действием (α -ФНО, интерфероны), хотя познана и возможность других цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2) усиливать этот патогенов [19].

Независимо от локализации процесса цитокины (ИЛ-1, ИЛ-6, γ -ИФН) обеспечивают начальные этапы формирования специфического иммунного ответа в региональном лимфоузле, куда они попадают с током лимфы вместе с антигенпредставляющими макрофагами [24]. Расположенные локально в подкожном или подслизистом слое единичные лимфоциты относятся к ЕК-клеткам или Т-клеткам 1 типа, обладающим Т-клеточным рецептором, состоящим из гамма- и дельта-цепей ($\gamma\delta$ -Т-клетки).

Оба типа клеток участвуют в формировании локальной воспалительной реакции путем продукции цитокинов воспаления (ГМ-КСФ, α -ФНО, ИЛ-6) [19]. Их роль (вместе с базофилами и В-клетками) резко возрастает при повторном и длительном воздействии вирусов, внутриклеточных микробов и простейших, опухолевых клеток, аутоантител, что обычно ведет к формированию очага хронического воспаления/раздражения и иммунной реакции организма. Цитокины воспаления (α -ФНО, β -ИЛ-1, γ -ИФН) индуцируют локальный синтез макрофагами и эндотелиальными клетками компонентов комплемента и других сыровяторных белков антимикробной защиты [15].

В очаге повреждения проявляются также важные свойства цитокинов, как ко-стимуляция и скармливание. Так, выделяемые в небольших количествах α -ФНО и γ -ИФН разделяют способность вызывать ВПГ-1 в фибробластах, но при совместном действии эффект возрастает более чем в 1000 раз за счет эндогенной продукции фибробластами β -ИФН [8]. Количество ИЛ-8, являющегося хемотактантом для нейтрофилов, в очаге значительного воспаления возрастает в 10 раз, тогда как в здоровых тканях его продукция не обнаруживается.

Локально выделяемые цитокины вызывают несколько общих функций. Это формирование клеточного микроокружения, которое позволяет ограничить очаг воспаления, ИЛ-3 и другие хемокины вызывают миграцию в очаг воспаления из кровеносных сосудов нейтрофилов, моноцитов, лимфоцитов, клеток [6]. Кроме того, β -ИЛ-1, α -ФНО, ИЛ-6, интерфероны вызывают активацию близлежащих эпителиальных, эндермальных и других клеток, а также мигрирующих в очаг лейкоцитов, повышая их устойчивость к воздействию патогена, усиливая их жизнеспособность [9]. Большинство цитокинов воспаления (интерфероны, ИЛ-1, α -ФНО, ИЛ-6, ИЛ-8, ГМ-КСФ) усиливают фагоцитоз и кислородозависимые и кислороднезависимые механизмы уничтожения бактерий, простейших, вирусов, грибов мигрировавшими в очаг факторами цитокинов (нейтрофилами, макрофагами, естественными киллерными клетками — ЕК-клетками) [3, 4]. Некоторые цитокины обладают прямым антибактериальным действием (α -ФНО, интерфероны), хотя познана и возможность других цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2) усиливать этот патогенов [19].

Хорошо описана цитокиновая система, усиливающая антибактериальное действие нейтрофилов, включающая цитокины, продуцируемые другими клетками и самими нейтрофилами [3, 4]. Баланс цитокинов в очаге воспаления определяется количеством цитокинов воспаления и синтезируемых противовоспалительных цитокинов (α -ИФН, ИЛ-4, ИЛ-13), а также иммуносупрессорных цитокинов ИЛ-10, β -ТФР, а также ИЛ-1 РА [20, 24, 26, 32]. При недостаточной локальной воспалительной реакции патоген с лимфой или кровью разносится по организму, вызывая системную его реакцию.

Системное действие цитокинов. Прорыв патогена из очага повреждения и его диссеминация связаны прежде всего с массивным микробным ростом и недостаточностью локального ответа макрофагами. Обычно это сопровождается исходным или патогенноиндуцированным иммунодефицитным состоянием макроорганизма, обусловленным, например, разрушением патогеном (вирусом) Т- и В-зона лимфоидных органов [14]. Распространение патогена индуцирует системную реакцию организма, связанную, как теперь признается, с действием на органы и ткани цитокинов, выделяемых в местах повреждения и распространяемых с лимфой и кровью по организму.

Системное действие цитокинов. Прорыв патогена из очага повреждения и его диссеминация связаны прежде всего с массивным микробным ростом и недостаточностью локального ответа макрофагами. Обычно это сопровождается исходным или патогенноиндуцированным иммунодефицитным состоянием макроорганизма, обусловленным, например, разрушением патогеном (вирусом) Т- и В-зона лимфоидных органов [14]. Распространение патогена индуцирует системную реакцию организма, связанную, как теперь признается, с действием на органы и ткани цитокинов, выделяемых в местах повреждения и распространяемых с лимфой и кровью по организму.