

связывания многочисленных и разнообразных по структуре продуктов распада собственных тканей в ходе физиологической регенерации. Связанные (распознанные) продукты распада ЛЦ передают в существовавшие до них системы клеточного катаболизма (фагоцитоз, внутри- и внеклеточное окисление и расщепление протеазами, катепсинами, перекисными и оксид-азотными радикалами). Низкомолекулярные продукты распада организм безболезненно выводит через почки, ЖКТ и секреторные железы кожи и слизистых. В процессе функционирования в базальном режиме в рецепторах ЛЦ имеет место частичная активация. При этом деструктивные процессы происходят в малых количествах и не проявляются симптомами воспаления. Такие иммунные процессы являются физиологической нормой. Распознавание «чужого» - функция немногочисленных первичных рецепторов для патогенов на мембранах клеток покровных тканей – эпителиальных, дендритных, макрофагов и нескольких растворимых рецепторов (С-реактивный белок, лектин, С1q- и С3-компоненты комплемента, ЛПС-связывающий протеин). Эти рецепторы являются продуктами не ЛЦ, а клеток доиммунного воспаления, факторами неспецифической резистентности организма. Соответственно, распознавание «чужого» - функция не ИС, а филогенетически более древних биологических механизмов защиты. Природная функция дендритных клеток – поглощение множества веществ в покровных тканях, частичное их расщепление и доставка в региональные лимфоидные органы. В них дендритные клетки представляют продукты расщепления поглощённых веществ (пептиды) в комплексах с молекулами МНС лимфоцитам. Эти клетки, поглощающие продукты собственных тканей, взаимодействуют с ЛЦ в базальном режиме. При этом не индуцируется иммунное воспаление. Иммунологическая толерантность к «своему» поддерживается активным функционированием специальной субпопуляции регуляторных Т-лимфоцитов ($CD4^+/CD25^+/FoxP3^+$), дифференцирующихся в тимусе во время лимфопоэза. В пожилом возрасте у большинства людей проявляются признаки аутоиммунных альтераций в виде васкулитов, эндокринопатий, артритов, неврологических расстройств. Это подтверждает ориентированность лимфоцитарного иммунитета на распознавание «своего». Вероятно, с возрастом субпопуляция T-reg-ЛЦ истощается раньше субпопуляций эффекторных Т-клеток. В сыворотке крови относительно здоровых людей всегда присутствует значительное количество нормальных иммуноглобулинов (Ig). В высокочувствительных иммуноанализах среди этих Ig обнаруживаются антитела, связывающиеся с определённой аффинностью с самыми разными лигандами (антигенами), в том числе с продуктами из собственных тканей.

Таким образом, стимулировать доиммунные биологические механизмы резистентности

через первичные рецепторы для патогенов системным введением лигандов, в качестве фармпрепаратов, рискованно в силу их неспецифичности. Так можно индуцировать синдром системной интоксикации, как при септическом шоке или пищевых отравлениях. А также невозможно просчитать заранее риски инициации или интенсификации аутоиммунных процессов до выраженных патологических форм. При подробном исследовании субпопуляций ЛЦ и закономерностей их взаимодействий с дендритными клетками в скором времени появится возможность тонкого управления иммунными ответами, включая клональную индукцию иммунологической толерантности, в целях направленной терапии аутоиммунных заболеваний.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЛИМФОЦИТАРНО-ТРОМБОЦИТАРНОЙ АДГЕЗИИ

Парахонский А.П.

*Кубанский медицинский университет
Краснодар, Россия*

Тромбоциты являются не только участниками гемостаза, но и имеют непосредственное отношение к врождённому и адаптивному иммунитету, протеканию воспалительных реакций, регенерации и репарации повреждённых тканей. Эти свойства связаны с наличием значительного числа биологически активных соединений, синтезируемых и секретируемых ими, а также с их способностью вступать непосредственно в контакт с эндотелиальными клетками, гранулоцитами, моноцитами, лимфоцитами и эритроцитами. II

Цель работы – выяснение роли лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии (ЛТ-адгезия), возможности использования этого теста в клинике, при лечении иммуностимулирующими препаратами различных заболеваний. Установлено, что лимфоциты способны образовывать агрегаты с тромбоцитами – лимфоцитарно-тромбоцитарные агрегаты (ЛТА). В общем пуле здоровых людей обнаружено $13 \pm 1\%$ ЛТА. Оказалось, что с тромбоцитами агрегаты образуют Т-лимфоциты, несущие маркеры $CD3^+$, $CD4^+$ (Т-хелперы) и $CD16^+$ (NK-клетки). После инкубации лимфоцитов и интерлейкином-2 (IL-2) число ЛТА повышалось более чем в два раза. Предварительная инкубация лимфоцитов с моноклональными антителами против IL-2 полностью устраняет способность образовывать ЛТА для NK-клеток и значительно тормозит эту функцию у Т-хелперов. IL-2 является индуктором взаимодействия тромбоцитов и лимфоцитов с маркерами $CD4^+$ и $CD16^+$. Выявлено, что инкубация цельной крови здоровых людей с IL-1 β в 2,5 раза повышает число ЛТА, тогда как IL-8 и TNF α не изменяют способности лимфоцитов осуществлять взаимодействие с тромбо-

цитами. Особенно резко повышается ЛТ-адгезия на экстрацеллюлярном матриксе IL-16. В отличие от IL-1 β , IL-2 и IL-16, противовоспалительные цитокины – IL-4, IL-10, а также IFN γ существенно ингибируют ЛТ-адгезию. Показано, что в основе взаимодействия лимфоцитов и тромбоцитов лежат иные механизмы адгезии, чем к коллагену, фактору Виллебранда и фибриногену. Так, блокада антителами GРIВ/IIIa не нарушает образование ЛТА. Предварительная инкубация лимфоцитов с моноклональными антителами против ICAM-1 практически полностью устраняет способность этих клеток вступать в контакт с тромбоцитами. Следовательно, клеточными поверхностными молекулами, участвующими в феномене ЛТА, являются ICAM-1, экспрессируемые субпопуляциями лимфоцитов, несущих маркеры CD3⁺ и CD4⁺. Взаимодействие этого лиганда способно усиливать экспрессию молекул CD4⁺ и CD16⁺, повышать чувствительность Т-хелперов. Активация тромбоцитов способствует усилению феномена ЛТА. Наиболее выражено повышают ЛТА коллаген и АДФ.

Показано, что ЛТА является чрезвычайно объективным тестом, характеризующим состояние иммунитета и гемостаза. При различных патологических процессах сдвига ЛТА протекают в 2 фазы. Вначале число ЛТА увеличивается, а по мере развития заболевания резко снижается (при инфекционных и воспалительных заболеваниях, сахарном диабете и др.). Исследование ЛТА позволяет прогнозировать течение патологического процесса и корректировать применение иммунокорректирующих препаратов. Особо важную роль играет адгезия тромбоцитов к лимфоцитам в очаге воспаления. Адгезированные к травмированной сосудистой стенке тромбоциты образуют связующий мост с лейкоцитами и привлекают их в зону повреждения, где они выполняют свои важные функции.

Таким образом, ЛТ-адгезия является общебиологическим процессом. При патологических процессах и состояниях образующиеся лимфоцитарно-тромбоцитарные агрегаты принимают участие в протекании иммунологических и гемостатических реакций, репаративных процессах, направленных на восстановление повреждённых тканей. Открывается перспектива на новые направления терапии ДВС и тромбоэмболических осложнений.

ИЗМЕНЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕАЗ-2,7 В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Потеряева О.Н., Русских Г.С., Некрасова М.Ф.,

Шевкопляс О.П.

*Новосибирский государственный медицинский
университет
Новосибирск, Россия*

Введение

Функция матриксных металлопротеиназ (ММП) связана с обменом белков соединительной ткани. Нарушение деградации внеклеточного матрикса при сахарном диабете (СД) 2 типа является одной из причин дисфункции эндотелия сосудов, что ведет к развитию грозных осложнений: диабетической нефропатии, ретинопатии и др. [Ryan et.al., 2001, Vaughn M. et al, 2003].

Цель исследования

Определение активности ММП-2,7 у больных СД 2 типа. Изучение корреляционных взаимосвязей между активностью фермента и основными показателями углеводного обмена.

Материалы и методы

Активность ММП определялась в сыворотке крови больных (31 человек) в возрасте от 25 до 77 лет. Среди пациентов 17 мужчин и 14 женщин. Диагноз был поставлен на основании анамнеза заболевания, клинической картины и биохимического исследования в соответствии с критериями Комитета экспертов ВОЗ по сахарному диабету. Продолжительность заболевания в среднем составила 5,5 лет. Группу контроля составили клинически здоровые разовые доноры (10 человек). Активность ММП-2,7 в образцах сыворотки крови определяли с использованием флуоресцентного субстрата (ICN, США). Активность ММП измеряли в мкмоль МСА/л/ час. У больных определяли концентрацию в сыворотке крови С-пептида иммунорадиометрическим методом («Immupotech», Чехия), глюкозы – глюкозооксидазным методом, фруктозамина – колориметрическим методом.

Результаты

Активность ММП в сыворотке крови здоровых лиц составила $258 \pm 16,1$, у больных СД 2 типа - 188 мкмоль МСА/л/час ($P < 0,05$). Среди больных выделены две группы: I^{ак} – 18 человек (10 мужчин и 8 женщин), у которых значения активности ММП-2,7 существенно ниже нормы (от 9,1 до 183,2 мкмоль МСА/л/час); II^{ак} – 13 человек (7 мужчин и 6 женщин); значения активности ферментов в пределах нормы (от 201 до 299,7 мкмоль МСА/л/час). Концентрации глюкозы и фруктозамина в сыворотке крови больных были выше нормы в обеих группах. Концентрация С-пептида в I^{ак} группе была снижена – $232 \pm 80,9$ по сравнению со II^{ак} - 1700 ± 230 пкмоль/л ($P < 0,01$).