

Молекулярно-клеточные механизмы цитотоксического действия гипоксии. Патогенез гипоксического некробиоза.

Сологуб Т.В., Романцов М.Г., Кремень Н.В., Александрова Л.М., Аникина О.В., Суханов Д.С., Коваленко А.Л., Петров А.Ю., Ледванов М.Ю., Стукова Н.Ю., Чеснокова Н.П., Бизенкова М.Н., Понукалина Е.В., Невважай Т.А., Полякова Т.Д., Старчикова Н.Е., Егорова Е.В.

Как известно динамика формирования структурных и функциональных сдвигов в различных органах и тканях при гипоксии определяются в значительной мере темпами ее развития, локализацией патологии, характером этиологических факторов, инициирующих гипоксию, и особенностями компенсаторно-приспособительных реакций в том или ином органе.

В соответствии с данными литературы устойчивость тканей различных органов и систем к гипоксии широко варьируют. Наиболее чувствительной к гипоксии является нервная система: при полном прекращении кровотока признаки повреждения коры головного мозга обнаруживаются через несколько секунд. Снижение потребления кислорода на 20% структурами головного мозга вызывает потерю сознания. Через 5-6 мин. аноксии головного мозга возникают глубокие структурные изменения нейронов, а в продолговатом мозге - через 10-15 мин.

В сердечной мышце мелкие очаги некроза появляются через 3-5 мин. с момента развития ишемии, а крупноочаговый инфаркт миокарда формируется уже спустя 20-30 мин.

Недостаток кислорода в тканях приводит, прежде всего, к дефициту макроэргических соединений, образуемых в сопряженных с окислительно-восстановительными процессами реакциях фосфорилирования на внутренней мембране митохондрий.

Основным энергетическим субстратом для нервной системы, а также для клеток других органов и тканей, является глюкоза. Между тем, при нормальной оксигенации миокарда основным источником его энергетического обеспечения являются высшие жирные кислоты. Так, при окислении 1 молекулы пальмитиновой кислоты образуется 130 М АТФ. В условиях ишемии миокарда усиливается конкурентное ингибирование использования жирных кислот лактатом, что приводит к значительному снижению энергообеспечения миокарда. Так, в процессе анаэробных гликолитических реакций энергетический выход на 1 молекулу глюкозы составляет 2 М АТФ.

В то же время известно, что на каждую молекулу глюкозы, претерпевающую полное окисление до CO_2 и воды в миокарде, печени, почках, т.е. в органах, где функционирует малат-аспартатная челночная система, образуется максимум 38 М АТФ.

Вышеизложенное свидетельствует о том, что независимо от характера этиологических факторов и механизмов развития гипоксии, наиболее ранними проявлениями нарушения оксигенации тканей являются сдвиги их энергетического обеспечения и связанные с ними нарушения углеводного, жирового и белкового метаболизма.

Одним из метаболических признаков гипоксии и соответственно недостаточности энергообеспечения нервной ткани, а также миокарда является снижение уровня креатинфосфата (КФ), выполняющего роль не только резервного источника макроэргических фосфатных связей, но и обеспечивающего их транспорт в клетках к местам энергетических трат. Так, уже через несколько секунд мозговая ткань теряет около 70% КФ, а через 40-45 сек. КФ полностью исчезает. Почти одновременно падает уровень АТФ, увеличивается концентрация продуктов распада, так называемых метаболитов изнашивания - АДФ, АМФ, НФ, что приводит к увеличению потенциала фосфорилирования, предоставляющего собой отношение:



Как известно, процессы ресинтеза АТФ в митохондриях тесно связаны не только с окислительно-восстановительными реакциями, но и с реакциями гликолиза, липолиза, протеолиза, являющимися поставщиками Ац-СоА для цикла Кребса. Установлено, что регулируемыми ферментами гликолиза являются фосфоорилаза, гексокиназа, фосфофруктокиназа, пируваткиназа, поэтому их подавление в условиях гипоксии приводит к уменьшению образования свободной энергии и в ряде случаев носит необратимый характер. В то же время роль главного регуляторного фермента в последовательных реакциях гликолиза играет фосфофруктокиназа, которую ингибируют АТФ и цитрат, а стимулируют АМФ и АДФ.

Скорость гликолиза в условиях нормы согласована со скоростью функционирования цикла лимонной кислоты: ни пируват, ни лактат, ни ацетил-СоА обычно не накапливаются в клетках при нормальной оксигенации тканей. Согласованность между скоростью гликолиза и метаболизмом субстратов в цикле Кребса объясняется тем, что АТФ и НАД-Н являются общими компонентами для тех и других реакций. В то же время высокие концентрации АТФ и НАД-Н ингибируют реакции гликолиза. Продукт первой стадии цикла лимонной кислоты - цитрат является

аллостерическим ингибитором ключевого фермента гликолиза - фосфофруктокиназы .

Таким образом, в условиях гипоксии, в случаях увеличения потенциала фосфорилирования, возникает активация ключевого фермента гликолиза - фосфофруктокиназы (ФФК) и соответственно возрастание пропускной способности реакции анаэробного гликолиза. При этом резко снижается запас гликогена в сердце, мозге, печени, почках, мышцах и других тканях и соответственно накапливаются продукты гликолитических реакций - молочная и пировиноградная кислоты.

Касаясь значения активации ключевого фермента гликолиза - ФФК в условиях гипоксии, необходимо отметить достаточно быструю трансформацию реакций адаптации в реакции дезадаптации, реализуемых при участии этого фермента.

Так активация ФФК на начальных этапах ишемического или гипоксического повреждения клеток приводит к усилению мобилизации гликогена, несколько улучшает энергообеспечение тканей. При этом истощаются запасы гликогена, усиливается ацидоз, приводящий на пике своего развития к подавлению ФФК, и соответственно полной блокаде энергообеспечения клетки.

Развитие метаболического ацидоза при гипоксических состояниях усугубляется также недостаточностью реакций окисления жирных кислот, аминокислот, чрезмерным накоплением кислых продуктов метаболизма указанных соединений.

Что касается окисления жирных кислот в митохондриях и их роли в энергетическом обеспечении тканей, в частности, миокарда, следует отметить две главных стадии. На первой стадии происходит последовательное отщепление двууглеродных фрагментов (в виде ацетил-СоА) от карбоксильного конца цепи жирной кислоты в результате цикла ферментативных реакций. При завершении таких 7 циклов в превращениях 16 - углеродной цепи пальмитиновой кислоты образуется 8 двууглеродных фрагментов в форме ацетил-СоА. На второй стадии окисления жирных кислот ацетильные остатки ацетил-СоА окисляются через цикл лимонной кислоты до CO_2 и воды в митохондриях.

На обеих стадиях окисления жирных кислот атомы водорода или соответствующие им электроны передаются по митохондриальной цепи переноса электронов на кислород. С этим потоком электронов сопряжен процесс окислительного фосфорилирования АДФ до АТФ. Следовательно, в условиях гипоксии различного генеза блокируются процессы окисления жирных кислот в тканях, в избытке накапливаются кислые продукты,

формируется метаболический ацидоз и соответственно развиваются дефицит АТФ, подавление всех энергозависимых реакций.

Как известно, большую часть метаболической энергии, вырабатываемой в тканях, поставляют процессы окисления углеводов и триацилглицеридов (в среднем 90% всей энергии). Лишь 10-15% энергии поставляется в процессе окисления аминокислот. Если аминокислоты, высвобождающиеся при обычном динамическом обновлении белков не используются для синтеза новых белков, то они подвергаются окислительному расщеплению. В случаях нарушения утилизации глюкозы возникает усиление катаболизма белков, при этом аминокислоты теряют свои аминогруппы, превращаются в α -кетокислоты. Последние в условиях нормальной оксигенации тканей вовлекаются в цикл Кребса с образованием CO_2 и воды. Естественно, что в условиях гипоксии, когда нарушаются окислительно-восстановительные реакции в цикле Кребса, развитие метаболического ацидоза усугубляется и за счет избыточного накопления в тканях аминокислот, α -кетокислот.

Касаясь функциональной значимости метаболического ацидоза, закономерно развивающегося при гипоксии различного генеза, следует отметить ряд последующих неспецифических метаболических и функциональных расстройств, представляющих собой динамическую трансформацию реакций адаптации в реакции дезадаптации.

Как известно, типовой реакцией тучных клеток и тромбоцитов на развитие гипоксии и ацидоза является их дегрануляция с избыточным освобождением в окружающую среду высокоактивных соединений - гистамина, серотонина, ФАТ, ФХЭ, ФХН, лейкотриенов, интерлейкинов. В свою очередь, избыточное накопление ионов водорода, биологически активных соединений приводит к резкому увеличению проницаемости биологических мембран за счет структурных переходов в белках и липидах, и активации процессов свободно-радикального окисления.

Таким образом, среди механизмов, приводящих к повреждению биологических мембран при гипоксии различного генеза, необходимо выделить следующие:

- 1) развитие метаболического ацидоза,
- 2) выброс вазоактивных соединений тучными клетками,
- 3) активацию процессов липопероксидации,
- 4) высвобождение лизосомальных гидролаз при дезорганизации лизосомальных мембран с последующим усугублением метаболических сдвигов.

Очевидно, что развитие гипоксического некробиоза связано в значительной мере с дезорганизацией цитоплазматических, лизосомальных, митохондриальных, и др. биологических внутриклеточных мембран, формирующих отдельные функциональные и структурные компартменты.

Причем, наиболее ранние расстройства возникают у градиентсоздающих и сократительных систем клеток.

Как известно, одним из наиболее энергоемких ферментов является Na⁺, K-АТФ-аза, обеспечивающая трансмембранный перенос ионов против градиента концентрации и поддерживающая таким образом уровень потенциала покоя клетки и ее возбуждение. Развитие гипоксического состояния, дефицит макроэргов, увеличение пассивной проницаемости цитоплазматических мембран клеток при их дезорганизации в условиях гипоксии приводят к развитию вначале частичной, а затем стойкой деполяризации клеток, невозможности их реполяризации и, соответственно, к отсутствию формирования потенциала действия, подавлению функциональной активности клеток. Одним из последствий подавления Na⁺, K-АТФ-азы и дезорганизации структурных компонентов цитоплазматических мембран, белков и липидов является избыточное проникновение в цитоплазму Na⁺ и H₂O с последующей гипергидратацией, развитием отека и «мутного набухания» клетки. Внутриклеточные гипергидратации - один из типичных признаков ранней обратимой стадии некробиоза клеток при гипоксии.

Важнейшим фактором повреждения клеток при гипоксии являются ионы кальция. Как известно внутриклеточная концентрация кальция в состоянии покоя поддерживается в среднем на уровне 10^{-7} М, что в 100.000 раз меньше, чем в межклеточной жидкости. В период возбуждения кальций проникает из внеклеточной среды в клетку через потенциалзависимые кальциевые каналы. При этом возникают активация фосфолипазы С и образование липидных внутриклеточных посредников - диацилглицерина и инозинфосфамината. Цитоплазматический кальций взаимодействует с кальмодулином - внутриклеточным рецептором с последующей активацией кальмодулинзависимых протеинкиназ и включением тех или иных внутриклеточных реакций.

В условиях гипоксии, дефицита энергетического обеспечения клеток возникают недостаточность механизмов инактивации цитоплазматического кальция и удаления его из клеток в связи с подавлением активности АТФ-зависимого Са-насоса, натрий-кальциевого обменного механизма, дестабилизацией митохондриальных мембран и мембран эндоплазматического ретикулума, играющих в условиях нормы важную роль в поддержании баланса внутриклеточного кальция. При избытке внутриклеточного кальция усугубляются процессы набухания митохондрий,

усиливается дефицит АТФ и подавление всех энергозависимых реакций в клетке. Избыток кальция активизирует ядерные эндонуклеазы, фрагментирующие ДНК, индуцирует апоптоз. При высоком уровне внутриклеточного кальция активизируются нейтральные протеазы - кальципаины, разрушающие цитоскелет клетки, в частности, белки фоурин и В-актин, лизирующие рецепторы и протеинкиназу С.

При гипоксическом некробиозе вокруг гибнущих клеток формируется кальцийзависимая активация системы комплемента, активация коагуляционного и тромбоцитарного звеньев гемостаза, а также фибринолиза и калликреин-кининовой системы.

Активация под влиянием кальция мембранных фосфолипаз приводит к дальнейшей дезинтеграции мембран клеток, активации циклооксигеназы и липооксигеназы с последующим образованием простагландинов, лейкотриенов, свободных радикалов с выраженным цитотоксическим действием.

Чрезвычайно важна роль дезинтеграции митохондриальных мембран в механизмах гипоксического некробиоза клеток.

Как известно, в клетках эукариот все специфические дегидрогеназы принимают участие в окислении пирувата и других субстратов, локализованных в митохондриальном матриксе. Во внутренней мембране митохондрий локализуются переносчики электронов, составляющие дыхательную цепь и ферменты, катализирующие синтез АТФ из АДФ и фосфата.

В связи с этим очевидно, что продукты гликолиза, липолиза, протеолиза, вовлекаемые через ацетил-СоА в цикл Кребса, а также АДФ должны пройти через обе митохондриальные мембраны, в то время как новообразованные АТФ проникают из внутренней мембраны митохондрий в цитоплазму клетки и далее к местам энергетических трат. Установлено, что наружная мембрана легко проницаема для всех молекул и ионов небольшого размера, в то время как во внутренней мембране имеются специальные ферментативные транспортные системы, обеспечивающие трансмембранный перенос ионов и различных соединений.

Согласно хемиосматической гипотезе функция переноса электронов, происходящего на внутренней митохондриальной мембране, заключается в том, чтобы откачивать ионы H^+ из матрикса митохондрий в наружную среду для создания градиента концентрации ионов H^+ между двумя водными фазами, разделяемыми внутренней мембраной митохондрий, и соответственно накопления потенциальной энергии. Очевидно, что при нарушении целостности структуры митохондриальной мембраны в условиях гипоксии возникает утечка ионов H^+ через мембраны, в процессе которой не

исключается возможность образования активных форм кислорода с одной стороны, и недостаточность ресинтеза АТФ - с другой.

Таким образом, при избыточном накоплении ионов кальция в клетке, активации процессов липопероксидации при гипоксии различного генеза резко повышается проницаемость митохондриальных мембран, возникает набухание митохондрий, пространственная дезориентация ферментативных систем транспорта электронов, синтеза АТФ. В результате происходят разобщение окислительного фосфорилирования и дыхания и соответственно подавление всех энергозависимых систем клетки: синтеза белка, трансмембранного переноса ионов, сопряжения процессов возбуждения и сокращения в мышечных структурах и т.д. .

В процессе набухания митохондрий энергия потока электронов трансформируется в тепловую энергию.

Наряду с локальными и системными метаболическими сдвигами в тканях, обусловленными гипоксией, ацидозом, активизацией процессов липопероксидации при гипоксии различного генеза, возникает комплекс метаболических и функциональных сдвигов, обусловленных выбросом гормонов адаптации - катехоламинов, глюкокортикоидов.

Как известно, при чрезмерной активации симпатoadреналовой системы (САС) реакции адаптации довольно быстро трансформируется в дезадаптационные процессы . Во-первых, при активации освобождения норадреналина происходит спазм сосудов периферических органов и тканей и соответственно усугубление циркуляторной гипоксии. На фоне активации САС при участии постсинаптических β -адренорецепторов возможна активация процессов гликолиза, гликогенолиза, липолиза, что, безусловно, усугубляет развитие ацидотических сдвигов, свойственных гипоксии.

Усиление адренергических влияний закономерно сопровождается активацией процессов липопероксидации, что вносит весомый вклад в механизмы развития гипоксического некробиоза клеток органов и тканей, чувствительных к ишемии.

Синхронно с освобождением катехоламинов в условиях гипоксического стресса выбрасываются глюкокортикоиды, индуцирующие процессы лизиса и апоптоза в лимфоидной ткани, блокирующие процессы пролиферации и репаративной регенерации в ряде внутренних органов.

Значение соединительнотканых элементов, эндотелиальных клеток и клеточных элементов крови в развитии воспалительного процесса

Сологуб Т.В., Романцов М.Г., Кремень Н.В., Александрова Л.М.,
Аникина О.В., Суханов Д.С., Коваленко А.Л., Петров А.Ю., Ледванов
М.Ю., Стукова Н.Ю., Чеснокова Н.П., Бизенкова М.Н., Понукалина Е.В.,
Невважай Т.А., Полякова Т.Д., Старчикова Н.Е., Егорова Е.В.

Чрезвычайно важна роль соединительнотканых элементов в развитии воспалительного процесса.

Иногда воспаление отождествляют с реакцией гистиона - структурной единицы соединительной ткани - на действие альтерирующего фактора.

Как известно, соединительная ткань состоит из клеток, волокон и основного вещества. Специфическими фиксированными клетками являются фибробласты и ретикулярные клетки, которые продуцируют и секретируют коллаген, проэластин, ретикулин, гликопротеиды, мукополисахариды, а также белковые компоненты микрофибрилл, входящих в состав эластических волокон.

Основными клетками соединительной ткани являются фибробласты. Выделяют несколько типов фибробластов - малодифференцированные, юные, зрелые миофибробласты. Конечной стадией дифференцировки фибробластов являются фиброциты - это долго живущие формы клеток, которые регулируют метаболизм и механическую стабильность матрикса соединительной ткани.

К клеткам фибробластического ряда относятся фиброкласты, основная функция которых заключается в фагоцитозе и внутриклеточном лизисе коллагеновых фибрилл.

Все перечисленные формы фибробластов могут в той или иной степени продуцировать коллаген и гликозаминогликаны. Кроме этого, более зрелые клетки участвуют в синтезе эластина, протеогликанов, гликопротеинов, фибронектина. Они также регулируют метаболизм и поддерживают гомеостаз соединительной ткани. Наряду с биосинтезом в очаге воспаления происходит катаболизм коллагена, который обеспечивается коллагеназами фибробластов, макрофагов, нейтрофилов и др. В процессах фиброклазии принимают участие и фиброкласты. В зоне воспаления в зависимости от стадии могут преобладать те или иные процессы.

Стимуляторами фибробластов служат фагоцитирующие макрофаги, которые продуцируют факторы роста фибробластов, усиливая их пролиферацию и синтез коллагена. При избыточном образовании коллагеновых волокон активируются процессы катаболизма коллагена и отмечается снижение синтетической активности фибробластов.

Регулирующее влияние на пролиферативную, коллагенсинтетическую и коллагенолитическую функции фибробластов в очаге воспаления оказывают лимфоциты, нейтрофилы и лаброциты. Однако и сами фибробласты продуцируют факторы - фиброкины, активно влияющие на функции их собственной популяции (стимуляторы и ингибиторы роста), а также факторы, влияющие на лимфоциты, моноциты, макрофаги, лаброциты, тромбоциты, эпителиальные клетки.

Фиброкины обладают дистантным действием. К ним относятся: КСФ, фактор роста макрофагов, фактор, индуцирующий дифференцировку моноцитов, ИЛ-6, фактор, угнетающий миграцию макрофагов, фактор, влияющий на дифференцировку иммунных и эпителиальных клеток.

В ответ на действие альтерирующего фактора возникают, как правило, явления пролиферации фибробластов, усиление их функциональной активности, сопровождающееся формированием фибробластического барьера и инкапсулированием очага воспаления.

Экстрацеллюлярная соединительная ткань включает и форменные элементы белой крови - гранулоциты, моноциты и лимфоциты, количество и функциональная активность которых заметно возрастают по мере усиления эмиграции лейкоцитов в фазе венозной гиперемии в очаге воспаления.

Исключительно важную роль в развитии альтерации и сосудистых изменений в зоне воспаления играют тучные клетки, или лаброциты. Лаброциты наиболее часто локализуются около мелких сосудов, под эпителием и вблизи желез кожи, слизистых и серозных оболочек, в капсуле и трабекулах паренхиматозных органов, в лимфоидных органах, перитонеальной жидкости. Лаброциты называют также тканевыми базофилами, так как у этих двух типов клеток имеется общее происхождение. При этом базофильные лейкоциты созревают в костном мозге, а лаброциты - в местах своей окончательной локализации под влиянием микроокружения и ИЛ-3.

Характерными особенностями лаброцитов являются наличие в цитоплазме обильной метахроматической зернистости, а также способность вырабатывать, депонировать и секретировать биологически активные вещества. В гранулах лаброцитов обнаружены гепарин, гистамин, серотонин, допамин, хондроитинсульфаты, гиалуроновая кислота, гликопротеиды, фосфолипиды, хемотаксические факторы и фактор активации тромбоцитов.

В состав гранул лаброцитов входят ферменты - липаза, эстераза, триптаза, активирующая кининоген, ферменты цикла Кребса, анаэробного гликолиза и пентозного цикла.

В зоне воспаления происходят активная дегрануляция лаброцитов и освобождение в окружающую среду разнообразных БАВ, содержащихся в гранулах. Активация и дегрануляция лаброцитов и базофилов могут быть вызваны антигенами, фракциями комплемента, нейропептидами (вещество Р), монокинами, лимфокинами, катионными белками, протеиназами нейтрофилов. Дегрануляцию лаброцитов могут спровоцировать ионофоры, морфин, рентгеноконтрастные средства, щелочные олигопептиды, полимиксин В и др. Процесс дегрануляции осуществляется в две стадии: кальцийнезависимую и кальцийзависимую, в ходе которой и происходят перемещение гранул к цитоплазматической мембране, открытие их во внеклеточное пространство и освобождение медиаторов, являющихся пусковыми факторами воспаления.

Одновременно с дегрануляцией лаброцитов и базофилов в них активируется синтез производных ненасыщенных жирных кислот - простагландинов, лейкотриенов, простаглицлинов и тромбксана. Антигенстимулированные лаброциты обеспечивают синтез цитокинов ИЛ-1, ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-8, GM-CSF, TNF. Указанные вещества играют важную роль в развитии сосудистых реакций и сокращении гладких мышц внутренних органов при развитии воспалительного процесса.

Особенностью лаброцитов и базофильных гранулоцитов является наличие на их поверхности высокоаффинных рецепторов для Ig E, а также компонентов комплемента (C3, C5a, C4a, C3a).

И базофилы, и лаброциты играют основную роль в развитии иммунопатологических процессов, особенно в анафилактических реакциях и некоторых реакциях ГЗТ.

Медиаторы лаброцитов и базофильных гранулоцитов обеспечивают поствоспалительные репаративные процессы, стимулируют рост и созревание соединительной ткани в очаге воспаления, где количество лаброцитов, особенно в фазе пролиферации, значительно возрастает.

В регуляции воспалительного процесса (особенно аллергического), наряду с лаброцитами и базофилами, значительная роль принадлежит эозинофильным лейкоцитам, которые накапливаются в очаге воспаления благодаря наличию там эозинофильных хемотаксических факторов.

В гранулах эозинофильных лейкоцитов содержатся ферменты, регулирующие развитие анафилактических реакций: арилсульфатаза, участвующая в инактивации медленно реагирующей субстанции

анафилаксии; фосфолипаза, обеспечивающая инактивацию фактора, активирующего тромбоциты; коллагеназа, воздействующая на 1-й и 3-й типы коллагена легочной ткани; гистаминаза, инактивирующая гистамин. Эозинофилы содержат катионные белки: эозинофильный катионный белок, обеспечивающий нейтрализацию и связывание гепарина; главный основной протеин участвует в повреждении клеток некоторых паразитов, эозинофильный катионный протеин обладает выраженной гельминтотоксичностью.

Эозинофилы могут продуцировать лейкотриены, ФАТ, гликозаминогликаны. На мембране эозинофилов имеются рецепторы к IgG, IgE, IgM, фракциям комплемента C3b C3d, H1, H2. Таким образом, эозинофильные лейкоциты играют важную роль в развитии инфекционного и аллергического воспаления.

Как указывалось выше, экстрацеллюлярная соединительная ткань различных органов содержит определенное количество макрофагов, относящихся к системе мононуклеарных фагоцитов. В зависимости от локализации и морфологических особенностей выделяют макрофаги серозных полостей (плевральной, перитонеальной); гистиоциты соединительной ткани; купферовские клетки печени; свободные и фиксированные макрофаги лимфатических узлов, селезенки и костного мозга; альвеолярные макрофаги легких; клетки Лангерганса кожи; клетки микроглии нервной системы; остеокласты. Популяция тканевых макрофагов пополняется за счет притока из крови моноцитов. В тканях происходит дифференцировка моноцитов сначала в незрелый макрофаг, а затем в зрелый. Одновременно в различных органах и тканях имеются резидентные макрофаги, которые заселяют конкретные ткани на ранних этапах развития организма.

В очагах острого и хронического воспаления отмечаются интенсивная миграция моноцитов крови в поврежденную ткань и быстрая их трансформация в зрелые воспалительные и экссудативные макрофаги. В первые часы после альтерации в зоне воспаления преобладают экссудативные макрофаги.

В зависимости от структурных и функциональных особенностей зрелые макрофаги подразделяются на две субпопуляции - с преимущественно фагоцитарной и преимущественно секреторной активностью.

Зрелые макрофаги секретируют большое количество (более 100) растворимых биологически активных веществ – монокинов.

К секреторным продуктам макрофагов относятся различные ферменты (коллагеназа, эластаза, нейтральная протеиназа, активатор плазминогена, кислая фосфатаза, катепсины, рибонуклеазы, эстеразы и др.); ингибиторы

ферментов (ингибитор плазмина, α -1-антитрипсин); лизоцим; пропердин; ФНО, окислительные метаболиты (супероксид, перекись водорода и др.); оксид азота; эндогенные пирогены; производные арахидоновой кислоты; факторы, обладающие выраженной опсонинной активностью (фибронектин); цАМФ; белок, связывающий витамин В₁₂. Моноциты-макрофаги играют главную роль в запуске иммунного ответа, обеспечивая презентацию антигена, продуцируя факторы, стимулирующие пролиферацию Т- и В-лимфоцитов и секрецию иммуноглобулинов зрелыми В-лимфоцитами. Макрофаги образуют монокины, стимулирующие пролиферацию эндотелиоцитов, предшественников миелоидного ряда (КСФ), а также монокины, ингибирующие пролиферацию лимфоцитов, опухолевых клеток и вирусов.

Таким образом, все цитокинзависимые функции моноцитов / макрофагов можно представить следующими группами:

1. Провоспалительная.
2. Противовоспалительная.
3. Иммуностимулирующая.
4. Иммуносупрессивная.
5. Гемопоезическая.

Более детальное описание некоторых монокинов представлено выше.

Роль макрофагов в очаге воспаления заключается также в отграничении очага воспаления, особенно гнойного, и регуляции процессов пролиферации и регенерации поврежденной ткани.

В очаге хронического воспаления тканевые макрофаги трансформируются в эпителиоидные и гигантские многоядерные клетки, которые выполняют преимущественно секреторную функцию.

Эпителиоидные клетки играют регуляторную функцию при образовании гранулем. Экстрацеллюлярная соединительная ткань содержит также лимфоциты и нейтрофильные лейкоциты, количество которых в соединительной ткани возрастает в процессе альтерации и развития воспаления. Нейтрофилы и лимфоциты являются источником биологически активных веществ, участвующих как в реакциях повреждения тканей и микробных агентов, так и в реакциях защиты и отграничения очага воспаления. Лимфоциты, как известно, являются чрезвычайно гетерогенной популяцией клеток. Общеизвестно наличие так называемых В-лимфоцитов и Т-лимфоцитов. В-лимфоциты обеспечивают развитие специфических

иммунологических механизмов защиты, аллергических реакций гуморального типа в случае индукции воспалительного процесса различными антигенами бактериально-токсической и неинфекционной природы. Различают В₁- и В₂-субпопуляции лимфоцитов. В₂-субпопуляция проходит дифференцировку на территории костного мозга из стволовой кроветворной клетки. Дифференцировка В₂-лимфоцитов характеризуется экспрессией генов одного из 5 классов иммуноглобулинов, а также мембранных CD-молекул, характерных для В-лимфоцитов, в частности, CD₉, CD₂₁, CD₂₃, CD₃₅, обеспечивающих рецепцию белков системы комплемента и развитие иммунного ответа на антигенную стимуляцию. Для обеспечения иммунного ответа В₂ субпопуляцией лимфоцитов необходимо их взаимодействие с антигенпредставляющими клетками, а также Т-лимфоцитами. В₁-субпопуляция лимфоцитов характеризуется тем, что еще в эмбриональном периоде клетка предшественник В-лимфоцитов покидает костный мозг, и их дифференцировка и физиологическая регенерация осуществляются в плевральной и брюшной полостях. Отличительный мембранный маркер В₁-лимфоцитов - молекула CD₅. В₁-лимфоциты продуцируют в основном иммуноглобулины класса М с широкой перекрестной реактивностью без взаимодействия с Т-лимфоцитами. Т-лимфоциты представлены 8 большими функционально различающимися субпопуляциями и некоторым количеством минорных субпопуляций, имеют на клеточной мембране маркер CD₃. Часть Т-лимфоцитов проходит дифференцировку в тимусе, часть Т-лимфоцитов с рецептором gd дифференцируется в основном экстратимически в барьерных тканях, преимущественно в слизистой желудочно-кишечного тракта. В зависимости от функциональной значимости выделяют субпопуляцию Т-хелперов, на мембране которых экспрессирована молекула CD₄. В то же время в последние годы выделяют несколько субпопуляций Т-хелперов: Т-хелперы-0, Т-хелперы-1, Т-хелперы-2, Т-хелперы-3, отличающиеся по характеру продукции тех или иных цитокинов. Так, Т-хелперы-0 экспрессируют с невысокой интенсивностью гены всех цитокинов, Т-хелперы-1 продуцируют интерферон, ИЛ-2, ФНО. Т-хелперы-2 в процессе иммунного ответа продуцируют ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, ИЛ-13. Т-хелперы-3 интенсивно продуцируют ИЛ-4, ИЛ-10, трансформирующий фактор роста b. Последний является важнейшим фактором супрессии иммунного ответа. Т-лимфоциты с фенотипом CD₈, называемые ранее Т-супрессорами, предназначены для дифференцировки в цитотоксические лимфоциты на фоне антигенной стимуляции.

Касаясь значимости нейтрофилов в развитии различных форм патологии, в частности, воспалительной природы, следует остановиться на некоторых особенностях этой популяции клеток. Как известно, помимо существования костномозгового, циркулирующего, маргинального и тканевого пулов нейтрофилов, сходных по морфологическим признакам, выделяют несколько функционально различных субпопуляций указанных клеток, причем отличительными признаками различных субпопуляций

нейтрофилов являются уровень окислительного метаболизма, экспрессия тех или иных рецепторов, способность связывать моноклональные антитела и др.

Помимо общепризнанной фагоцитарной активности нейтрофилов в последнее время выдвигается концепция о посреднической роли нейтрофилов между ЦНС и соединительной тканью. Как известно, на поверхности нейтрофилов обнаружены рецепторы к различным нейрогормональным и иммунным стимулам, в частности, к норадреналину, ацетилхолину, кортикостероидам, тироксину и др. Нейтрофилы обладают способностью продуцировать комплекс медиаторов воспаления - дефензины, простагландины, тромбоксаны, биооксиданты, лейкотриены, иммуномодуляторы. Медиаторы нейтрофилов обеспечивают внутрипопуляционную кооперацию клеток, процессы миграции и секреции. Одним из основных факторов токсического воздействия нейтрофилов на ткани в зоне воспаления являются биооксиданты, образующиеся в процессе респираторного взрыва.

Резюмируя вышеизложенное в целом, следует заключить, что появление в зоне воспаления вышеуказанных медиаторов клеточного и гуморального происхождения в высокоактивной форме сопровождается комплексом биологических эффектов, в частности, развитием сосудистых изменений в зоне альтерации.

Повреждение эндотелиальных клеток сопровождается каскадом реакций, обеспечивающих активацию калликреин-кининовой системы, внутреннего механизма формирования протромбиназной активности, системы фибринолиза, комплемента, а также нарушением комплекса функций, выполняемых эндотелиальными клетками в норме.

Как известно, эндотелиальные клетки служат важнейшими регуляторами сосудистого тонуса, причем эндотелиальные модуляторы могут образовываться в ответ на гипоксию, резкое напряжение сосудов, воздействие гуморальных факторов - гормонов, активных пептидов.

Эндотелиальные модуляторы сосудистого тонуса делятся на две группы:

1. Вазодилатирующие (оксид азота, простациклин, недифференцированный гиперполяризующий фактор).
2. Сосудосуживающие (эндотелин, тромбоксан A_2 и простациклин H_2).

В последние годы особенно важная роль в регуляции сосудистого тонуса в норме и патологии отводится оксиду азота (NO), являющемуся не только мощным вазодилататором, но и ингибитором агрегации тромбоцитов.

Следует отметить, что реализация вазодилатирующего эффекта таких медиаторов воспаления, как гистамин, серотонин, кинины, в определенной мере происходит при участии оксида азота.

Расслабляющее действие NO на гладкомышечные элементы сосудов, как указывалось выше, осуществляется за счет увеличения образования цГМФ, быстро снижающего внутриклеточный уровень свободного Ca и инактивирующего миозинкиназу.

В нормальных условиях эндотелиальные клетки поддерживают тромборезистентность поверхности за счет выработки разнообразных антикоагулянтов, антиагрегантов (гепариноподобные протеингликаны, тромбомодулинзависимый белок С, простаглицлин, оксид азота) и фибринолитических соединений (активаторы плазминогена тканевого и урокиназного типа).

Сосудистый эндотелий постоянно синтезирует вещества, индуцирующие гемостаз, такие как фактор Виллебранда и ингибитор активатора плазминогена. В зоне альтерации поврежденные эндотелиальные клетки могут продуцировать дополнительные прокоагулянтные факторы, в частности, тканевый тромбопластин.

Следует отметить, что эндотелиальные клетки участвуют в иммунном ответе. Под влиянием цитокинов эндотелий выделяет антигены тканевой совместимости класса II, рецепторы к компонентам системы комплемента и являются важным фактором привлечения лейкоцитов в зону альтерации.

Мобилизация лейкоцитов в воспаленную ткань включает три фазы:

1. Отбор с помощью селектинов.
2. Плотную адгезию с помощью интегринов.
3. Трансмиграцию с помощью CD₃₁.

Эндотелиальные клетки в условиях нормы и на фоне развития воспаления играют важную роль в механизмах ангиогенеза, причем следует отметить, что скорость смены эндотелия у взрослых людей низкая. Эндотелий находится под постоянным влиянием различных эндогенных факторов, стимулирующих или ингибирующих ангиогенез.

К ангиогенным факторам относятся щелочные и кислотные факторы роста фибробластов, ангиогенин, ИЛ-8, тромбоцитарный фактор роста, сосудистый эндотелиальный фактор роста, интерфероны-а и b-, ангиостатин, тромбоспадин и др. Повреждение эндотелия или оголение сосуда в зоне альтерации приводит к усиленной гиперплазии или пролиферации

гладкомышечных элементов сосудов, что обусловлено усиленной адгезией клеток крови на гладкую мускулатуру, и что в свою очередь снижает образование эндотелием ингибирующих процессов пролиферации субстанций.