

словливает поражение при аутоиммунных процессах. Поскольку ИФН γ ответственен за индукцию выработки провоспалительных цитокинов, положительный терапевтический эффект может быть достигнут при усилении Th-2-звена иммунного ответа и подавлении Th-1-звена. Напротив, поражение при аллергических заболеваниях обусловлено цитокинами, синтезируемыми Th-2 и стратегия цитокиновой терапии должна иметь противоположную направленность, состоящую в стимуляции Th-1-ответа. Отторжение трансплантата, а также острая реакция трансплантат против хозяина (РТПХ) связана с активностью Th – 1 - лимфоцитов и их продуктов. Преодоление реакции отторжения может быть достигнуто с помощью супрессии этой формы ответа, тогда как при хронической РТПХ преобладает противоположная тенденция. Приведенные результаты исследований позволяют уточнить традиционные подходы к лечению многих заболеваний. На этой основе строится современная стратегия использования цитокинов в качестве иммуномодуляторов в клинической медицине.

МЕХАНИЗМЫ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К АСПИРИНУ ПРИ АСТМЕ

Парахонский А.П.

*Кубанская медицинская академия,
Краснодар*

У 10-20% больных астмой приём аспирина ассоциирован с развитием тяжёлой бронхоконстрикции и развитием ринореи. Схожие симптомы индуцируются у них и другими нестероидными противовоспалительными препаратами (НПП). Эти больные страдают особенно тяжёлой, стероид-зависимой формой бронхиальной астмы с большей тенденцией к развитию астматического статуса, и фатальный исход астмы у них возникает более часто. Чувствительность к аспирину не является иммунологически опосредованным феноменом. Ингибция циклооксигеназы аспирином или другими НПП запускает механизм, приводящий к астматическому приступу. Эта гипотеза основывается на многочисленных клинических наблюдениях. Существует положительная корреляция между ингибиторной и астма-индуцирующей способностями НПП. Десенситизация к аспирину приводит к переносимости других НПП, структурно не связанных, но имеющих общие фармакологические свойства. Показано, что индуцированная аспирином реакция на слизистой носа и в дыхательных путях сопровождается торможением местного образования продуктов циклооксигеназного пути обмена (простагландинов). Существует несколько путей, при помощи которых ингибция циклооксигеназы может привести к клиническим симптомам. Во-первых, это может привести к дисбалансу между протективными и бронхосуживающими простагландинами и тромбоксанами. Во-вторых, ингибция синтеза простагландина H $_2$ может стимулировать поколение токсических медиаторов тромбоцитами или другими воспалительными клетками. В-третьих, можно предположить, что в результате ингибции циклооксигеназы возникает сдвиг метаболизма арахидоновой кислоты от циклооксигеназного пути к

альтернативному липооксигеназному, ведущему к усилению продукции лейкотриенов. Независимая активация аспирином липооксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты, приводящая к генерации лейкотриенов, также может служить объяснением астматических приступов. Результаты исследований свидетельствуют, что продукты липооксигеназного пути, а именно пептидолейкотриены, могут быть важными медиаторами аспирин-индуцированных неблагоприятных реакций. Установлено, что содержание LTE-4 в моче чувствительных к аспирину больных увеличено, и ещё более повышается во время аспирин-индуцированной реакции. Большинство чувствительных к аспирину больных-астматиков страдают от хронического риносинусита, и приём аспирина в дополнение к бронхиальным симптомам индуцирует отёк слизистой носа и ринорею. Слизистая носа является удобной моделью для изучения клеток и медиаторов, участвующих в реакции. Исследования показали повышение продукции пептидолейкотриенов в ткани полипов носа чувствительных к аспирину астматиков по сравнению с переносящими аспирина больными. Однако, хотя лейкотриены высвобождаются во время аспирин-индуцированных реакций, их продукция неспецифична для этих реакций, и они не могут считаться единственными задействованными медиаторами. Повышенные LTC $_4$ /D $_4$ могут стимулировать другие воспалительные клетки, а также секрецию желез и проницаемость сосудов, ведущую к смешанной концентрации протеина в носовых секретах. Показано, что антагонисты специфических рецепторов LTC $_4$ /D $_4$ только частично ингибируют сужение бронхов, индуцированное приёмом аспирина, что предполагает возможную роль медиаторов в этой реакции. Хотя некоторые воспалительные клетки вовлечены в патогенез, связанный с чувствительностью к аспирину, исследования проведенные на моноцитах, гранулоцитах и тромбоцитах не смогли показать специфическую активацию аспирином изолированных клеток. Выявлено участие тучных клеток и эозинофилов в аспирин-индуцированной назальной реакции. В последнее время отводится определённая роль генетической предрасположенности в развитии чувствительности к аспирину. Возможно, циклооксигеназа у чувствительных к аспирину больных может быть более восприимчива к ингибции аспирином. Выяснено, что имеется две различные изоформы PGH-синтетазы, кодируемые разными генами. Одна из них отвечает за продукцию простагландинов в физиологических условиях, а другая индуцируется провоспалительными стимулами – факторами роста и цитокинами. Обе циклооксигеназы являются фармакологически различными, так и НПП в разной степени тормозят различные изоформы PGH-синтетазы. Аспирин и другие НПП, индуцирующие неблагоприятную реакцию у чувствительных больных, ингибируют обе изоформы, хотя они намного менее активны в отношении первой, чем второй. Дифференцированное ингибиторное действие НПП для обоих изоферментов варьируется в зависимости от видов и системы тканей. Возможно, что оригинальная гипотеза повышенной восприимчивости циклооксигеназы у чувствительных к аспирину больных может быть объяснена предпочтительной

экспрессией и/или предпочтительной ингибцией с НПП одного из изоферментов на органах (тканях) мишенях больных, чувствительных к аспирину, по сравнению с аспирином-переносимыми. Дальнейшие клинические испытания по применению специфических ингибиторов для различных изоформ PGN-синтетазы смогут доказать существование этих изоформ.

РОЛЬ ГОРМОНОВ И РЕЦЕПТОРОВ В АДАПТАЦИОННЫХ СТРАТЕГИЯХ ПРИ НЕБЛАГОПРЯТНЫХ УСЛОВИЯХ

Парахонский А.П.

*Кубанская медицинская академия,
Краснодар*

Существование двух качественно различающихся стратегий приспособления – увеличение резистентности (сопротивляемости) и повышение толерантности (переносимости, выносливости) – общепризнано в экологической физиологии. Однако в патофизиологии и медицине неизмеримо большее и даже исключительное внимание уделяют резистентным реакциям. Стратегия толерантности часто встречается не только у пойкилотермных животных, но и у человека, и играет важную роль в его приспособлении к неблагоприятным воздействиям внешней среды; её метаболизм качественно отличается от стратегии резистентности. Эту стратегию реализует большая группа гормонов и их специфических рецепторов, на основе этой стратегии при помощи протекторов рецепторного действия можно увеличить устойчивость организма ко многим неблагоприятным факторам. Общеизвестно, что наиболее часто применяемой стратегией высших организмов при неблагоприятных воздействиях является развитие стресс-реакции с фазами тревоги и резистентности. Эта стратегия характеризуется активным противодействием внешней среде, активацией функций основных физиологических систем и в результате – сохранением гомеостаза или даже явлениями гиперкомпенсации. Это приводит к увеличению резистентности организма, а при длительных или повторных воздействиях – к устойчивой адаптации. Биохимической основой этой стратегии является сдвиг к преобладанию катаболизма эндогенных питательных веществ, а при длительных воздействиях и экзогенных ввиду увеличения потребления пищи. Интенсивное окисление метаболитов возможно благодаря значительному увеличению потребления кислорода. В целом происходит мобилизация всех энергетических ресурсов и увеличение энергетических затрат. В отношении метаболизма стратегия резистентности – гиперкатаболическая калорийная стратегия. Именно она позволяет организму даже в трудных условиях решать важные жизненные задачи. Однако она расточительна, предельно неэкономична. Основные гормоны стресса – катехоламины и глюкокортикостероиды. В стресс-реакции включаются многие другие гормоны: глюкагон, паратиреоидный гормон, ангиотензин II, вазопрессин, альдостерон, а также лейкотриены и возбуждающие аминокислоты. Таким образом, при различных видах стрес-

са организм использует стратегию резистентности с типичными для неё гиперкатаболическими реакциями. Главное достоинство стратегии резистентности – возможность даже в очень трудных условиях успешно решать важные жизненные задачи. Но у неё есть и очевидные недостатки: неэкономичность, расточительность; возможность возникновения патологических последствий при неадекватном характере стресс-реакций, при их чрезмерности и повторности. Эти последствия могут быть как острыми так и хроническими – это широко известные болезни адаптации.

Стратегия толерантности это качественно отличное приспособление к неблагоприятным условиям известно под названиями «гибернация», «торпидность», «гипометаболизм», «гипобиоз» и другими. Эта стратегия характеризуется подчинением, уступкой условиям внешней среды, минимизацией функций, что неизбежно приводит к определённым нарушениям гомеостаза. Однако организм к ним устойчив: они не чрезмерны, не опасны. Нарушения гомеостаза – явление, конечно, неблагоприятное, но стратегия направлена не на поддержание гомеостаза, а на сохранение жизни в крайне тяжёлых условиях. Метаболической основой этой стратегии является снижение катаболизма эндогенных полимеров, энергос затрат и потребления кислорода. Главное достоинство этой стратегии – возможность выжить в тяжёлых и крайне опасных ситуациях. Но её очевидный недостаток – невозможность решения особо важных задач и достижений. Существование регуляторных механизмов этой стратегии отнюдь не самоочевидно. Однако в последнее время роль гормонов при гибернации достаточно аргументировано. При этом снижается содержание катехоламинов, уменьшаются катехаламинергические и увеличиваются серотонинергические влияния. Антикалоригенным эффектом обладает большое количество гормонов разных химических классов, что опосредовано, вероятно, снижением цАМФ.

Таким образом, выбор той или иной стратегии определяется биологической целесообразностью, зависящей от характера действующего фактора, его силы и длительности, наличия эндогенных и доступности экзогенных ресурсов питательных веществ и кислорода, наследственности, приобретённого опыта и функционального состояния организма. Стратегия толерантности используется при: ограничении потребления кислорода или пищи, при перегревании, при чрезмерном действии повреждающих факторов. Эта стратегия проявляется при гипоксии, травмах, иммобилизационном и эмоционально-болевым стрессах. Выбор стратегии – это прежде всего выбор той или иной группы гормонов, а затем определённых специфических рецепторов, реализующих ту или иную стратегию. Дуализм регуляций зависит не только от гормонов, но и от рецепторов. Физиологические изменения рецепторов могут приводить не только к количественным изменениям реакции, но и к качественным.