

ную степень выраженности, что подтверждается полученными нами данными. Повышение уровня лактоферрина при хронических гепатитах обусловлено, вероятно, воспалительным процессом в печени, сопровождающимся дегрануляцией полиморфноядерных лейкоцитов [5]. Учитывая многообразные функции лактоферрина и наличие на гепатоцитах рецепторов к нему [7], повышение уровня лактоферрина, можно рассматривать, на наш взгляд, как проявление компенсаторной реакции организма на воспалительный процесс в печени.

Снижение уровня лактоферрина у ряда больных хроническим гепатитом высокой активности отражает возможно различную фазу роста вируса и прогрессирование патологического процесса в печени. Kraggsbiereg P. et al. (8) и Defer et al. (10) показали, что уровень плазменного лактоферрина понижается у пациентов с вирусной инфекцией.

По данным Yi et al. (11) лактоферрин связывается с двумя ассоциированными с вирусом гепатита С протеинами. По их мнению, взаимодействие ЛФ и протеинов вируса может обуславливать противовирусное действие лактоферрина.

Подтверждением этому служит тот факт, что у больных хроническим гепатитом со сниженным сывороточным уровнем лактоферрина в 18,5% случаев менее, чем за год развивался цирроз печени.

При циррозе, формирующаяся декомпенсация и общее нарушение ряда функций печени на уровне всего организма максимально выражены, что подтверждается более чем трехкратным снижением сывороточного уровня лактоферрина по сравнению с контролем. Мы считаем, что речь идет именно о дисфункции, так как у больных циррозами печени уменьшение количества полиморфноядерных лейкоцитов не пропорционально резкому снижению уровня лактоферрина. Лишь у части больных снижение сывороточного уровня лактоферрина может быть объяснено уменьшением количества полиморфноядерных лейкоцитов вследствие развития синдрома гиперспленизма.

Одновременное определение в сыворотке крови уровня лактоферрина и уровня желчных кислот, с последующим определением соотношения между ними позволяет значительно повысить эффективность способа определения хронического гепатита высокой степени активности. По нашим данным определение соотношения ЛФ/ЖК имеет большее диагностическое значение чем каждый из этих показателей в отдельности. Нами предложен диагностический коэффициент, который вычисляется как отношение концентрации лактоферрина (ЛФ) к концентрации желчных кислот сыворотки крови (ЖК). Диапазон коэффициента ЛФ/ЖК от 5 до 17 определяет хронический гепатит высокой активности. Ниже 5 свидетельствует о циррозе печени, а выше 17 (20-90) о минимальной активности гепатита. Таким образом, определение уровня желчных кислот и лактоферрина крови, можно рекомендовать для оценки активности хронических гепатитов. Выявление пониженного уровня лактоферрина на фоне повышенного уровня желчных кислот сыворотки крови при хроническом гепатите является не-

благоприятным прогностическим признаком в отношении развития цирроза печени.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Безрукавникова Н.В., Коханов А.В., Метелкин И.А. – Цирроз печени у мужчин как модель для иммунохимического исследования предраковых и раковых заболеваний //Материалы 2 школы-семинара и международной научной конференции молодых ученых «Белки-маркеры патологических состояний». – Астрахань-Москва, - 2001. – С. 107.
2. Долгов В.В., Шевченко О.П. – Лабораторная диагностика нарушений обмена белков //Пособие для врачей. Москва, -1997. – С. 53-55.
3. Ивашкин В.Т., Буеверов А.О. клиническая гепатология сегодня и завтра. //Российский журнал Гаст.Гепат. Колопрокт. – 2002 - №1 – с.4-9.
4. Сухарев А.Е., Николаев А.А., Васильев М.Ю. – Уровень сывороточного лактоферрина в норме и при патологии //Вопр. мед. химии. – 1990. - № 3. – С. 81-82.
5. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. – М.,-ГЭОТАР – 1999 – 859с
6. Baynes R.D., Bezwoda W.R., Mansoor N. - Neutrophil lactoferrin content in vilar infection //Am. – J. – Clin. – pathol. – 1988. - vol. 89. – N 2. – P. 225-228.
7. Birgens H.S. - The biological significance of lactoferrin in hepatology //Scand. – J. – Hepatol. – 1994. – vol. 39. – P. 225-230.
8. Defer M.C., Dugas B., Picard O., Damais C. – Impairment of circulating lactoferrin in HIV-1 infection //Cell. Mol. Biol. Noisy –le-grand. – 1995. May. 41(3). – P. 417-21.
9. Fini A., Feroci G., Fazio G., Zuman P. Interaction of iron(II) with bile salts //J. Inorg. Biochem. – 1997. – Vol.68, №4. – P.251-256.
10. Kraggsbiereg E., Vikerkoot T, Thaysen E.H. Bile acids in health and liver disease //Scand. J. Gastroenterol. – 1999. -Vol.34. №2 - P.173-180.
11. Yi M., Kaneko S., Yu D.Y. et al. – Hepatitis C virus envelope proteins bind lactoferrin //J. Virol. – 1997. Aug. 71(8). – P. 5997-6002.

МЕХАНИЗМЫ АПОПТОЗА В РЕГУЛЯЦИИ ФУНКЦИЙ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Парахонский А.П.

Кубанская медицинская академия,
Краснодар

Гибель клеток при метаморфозе, эндокринозависимой атрофии тканей и в процессе удаления стареющих, избыточных или аномальных клеток называется апоптозом. Это запрограммированная клеточная гибель – естественный процесс, который находится под контролем генетической регуляции. Одним из внеклеточных факторов, запускающих в клетке апоптоз, является Fas-лиганд (FasL). Белок Fas/APO-1, также называемый CD95, относится к семейству рецепторов фактора некроза опухоли (TNF). Степень активации рецептора Fas различными лигандами зависит от микроокружения клеток. Активация каспаз – необходимый этап Fas-опосредованного апоптоза. В

дендритных клетках активация рецепторов Fas вызывает их фенотипическое и функциональное созревание. Fas-опосредованная дифференцировка клеток иммунной системы (ИС) сопровождается секрецией провоспалительных цитокинов TNF, ИЛ-1 β , ИФ γ , что указывает на участие Fas-системы в реализации иммунного ответа (ИО) организма при воспалении. Рецептор Fas выявлен в клетках многих типов тканей. FasL экспрессирован преимущественно в активированных Т-лимфоцитах и ЕК-клетках. Большинство незрелых Т-клеток неспособны осуществлять свои функции из-за дефекта Т-рецепторов или аутоагрессивны для организма, и потому уничтожаются в тимусе или на периферии (клональная селекция). Fas участвует в самоликвидации активированных Т-клеток и, следовательно, в подавлении избыточного ИО. Факты предполагают участие Fas-системы в удалении активированных или аутоагрессивных В-клеток.

Установлено, что функционально активными цитотоксическими Т-лимфоцитами (ЦТЛ) являются CD8+ Т-клетки, но CD4+ Т-клетки Th-1-типа также проявляют цитотоксичность, распознают и уничтожают опухолевые клетки, а также инфицированные вирусами или бактериями. ИО клеток и воспалительные реакции могут вызвать неспецифическое повреждение близлежащих тканей.

Показано, что нормальное функционирование Fas-системы поддерживает клеточный гомеостаз в организме. Потеря функциональной активности Fas-системы вызывает гиперплазию лимфоидных органов и развитие лимфопролиферативных процессов. Отклонение от нормы и выживание лимфоцитов позволяет клеткам накапливать мутации, приводящие к злокачественным новообразованиям.

Обнаружены: повышенный уровень рецептора Fas у больных системной красной волчанкой и другими аутоиммунными заболеваниями, а также нарушения элиминации активированных лимфоцитов, что обусловлено ингибированием Fas-зависимого апоптоза. То же выявлено в сыворотке крови больных с опухолевыми новообразованиями. Характерно повышение концентрации рецептора Fas при метастазировании и его снижение после оперативного удаления опухолей. FasL, локализованный на поверхности опухолевых клеток, взаимодействует с Fas-положительными ЦТЛ и ЕК-клетками, индуцируя апоптоз последних. Этот механизм является одной из причин подавления противоопухолевого иммунитета. Вероятно, ЦТЛ активируются при распознавании вирусных антигенов на поверхности инфицированных клеток печени, и их элиминация осуществляется с помощью Fas/FasL взаимодействия.

Перспективы клинического использования знаний о Fas-системе заключаются в возможности блокирования индуцированной FasL элиминации здоровых клеток. Нейтрализующие моноклональные антитела против Fas (или FasL) и другие ингибиторы Fas-опосредуемого апоптоза могут найти терапевтическое применение при гепатитах, СПИДе и других заболеваниях, связанных с ЦТЛ-индуцированным повреждением тканей. Однако необходимо балансировать между двумя крайностями – деструкцией тканей, вы-

зываемой mFasL, и воспалительными реакциями, причиной которых является повышенная концентрация рецептора sFasL. При трансплантации можно использовать FasL в качестве иммуносупрессивного агента. Перспективным направлением является противоопухолевая терапия. Повышенная продукция некоторыми типами опухолевых клеток sFas лежит в основе их резистентности к ЦТЛ- и ЕК-индуцированной Fas-зависимой элиминации. Выявление факторов, влияющих на механизмы альтернативного сплайсинга мРНК рецептора Fas, может обеспечить выбор препаратов, ингибирующих sFas и повышающих чувствительность опухолевых клеток к Fas-опосредуемому апоптозу.

Таким образом, Fas-система играет важную роль в регуляции гомеостаза и функционировании клеток ИС, и углублённое изучение апоптоза важно для познания патогенеза многих заболеваний. Физиологическое значение лигандов рецептора Fas проявляется не только в индукции апоптоза, но и в инициации регуляторных сигналов, активирующих пролиферацию и дифференцировку иммунокомпетентных клеток. Нарушения клеточного гомеостаза в ИС приводят к развитию различных патологических состояний. Новые подходы к управлению иммунопатологическими процессами путём влияния на Fas-систему могут способствовать созданию иммуномодулирующих препаратов, способных регулировать атипичный или восстанавливать дефектный физиологический апоптоз. Поэтому факторы, регулирующие активность Fas-системы, могут найти широкое клиническое применение, с учётом их ростостимулирующего и цитодифференцирующего потенциала.

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ КОНЦЕПЦИИ СЕПСИСА

Парахонский А.П.

*Кубанская медицинская академия,
Краснодар*

С развитием медицины огромное клиническое и большое социальное значение сепсиса не только не уменьшилось, но и претерпело дальнейшее увеличение. В последние годы проведены глубокие и разносторонние исследования, сделаны важные уточнения в иммунологических, биохимических и биофизических сдвигах при сепсисе.

Показана роль фактора некроза опухоли (ФНО α), который высвобождается из макрофагов и др. клеток, и оказывает шокогенное действие, критически нарушая микроциркуляцию. Выявлена роль цитокинового каскада, возникающего вследствие микробной агрессии и, особенно, под влиянием липида А, граммотрицательных палочек, а также химических медиаторов. Применение моноклональных антител против граммотрицательного эндотоксина дало значительное повышение выживаемости больных бактериемией и септическим шоком. Установлено, что течение острого сепсиса делится на три периода: 1) Ранний, с преобладанием в патогенезе микробной интоксикации. Клинически он характеризуется отсутствием призна-