

возможного преобразования клеточного фенотипа.

При использовании клеточных технологий в изучении цитоморфогенеза ЭК нами были получены принципиально новые факты, которые вынудили нас отказаться от концепции происхождения ЭК из МФ. Применение различных клеточных технологий (культивирования *in vitro*, трансплантации клеток *in vivo*, эксплантации клеток гранулем в культуру) позволило установить, что среди перитонеальных клеток, мононуклеарных клеток крови и костного мозга существуют малодифференцированные клетки-предшественницы ЭК (пре-ЭК), отличающиеся от клеток макрофагального ряда по целому ряду цитоморфологических признаков, регистрируемых *in vitro* (Архипов С.А., 1996). Полученные данные позволили подтвердить гипотезу, высказанную ранее (Архипов С.А., 1995) о том, что существуют унипотентные предшественники ЭК (пре-пре-ЭК), которые дифференцируются только в ЭК при определенных условиях, складывающихся в очаге хронического воспаления. Описаны все стадии дифференцировки пре-ЭК в зрелые клетки эпителиоидного типа, обладающие пролиферативной активностью. На основании полученных данных сформулирована новая концепция происхождения и дифференцировки ЭК (Архипов, 1997). Суть этой концепции состоит в том, что ЭК рассматривается как терминальное звено дифференцировки отдельной гемопоэтической линии клеток, гистогенетически независимой от гранулоцитарно-макрофагального направления гемопоэза, из которой при определенных патологических процессах дифференцируются все типы ЭК. Показано, что ЭК-росток формируется в норме количественно ограниченную популяцию малодифференцированных моноцитоподобных клеток крови, являющихся коммитированными клетками-предшественницами ЭК. При хроническом воспалении пул пре-ЭК в организме возрастает. По цитоморфологическим характеристикам пре-ЭК отнесены к классу ретикулярных клеток.

В настоящее время нами получены новые экспериментальные данные, свидетельствующие о существовании генетической детерминированности исходного уровня эпителиоидно-клеточной реактивности в отношении различных индукторов воспаления. Поставлен вопрос о взаимосвязи между функциональной и фенотипической вариабельностью ЭК. Получены данные, указывающие на то, что морфогенез эпителиоидно-клеточных гранул может детерминироваться несколькими факторами: исходным генетически детерминированным уровнем пула пре-пре-ЭК, притоком пре-ЭК, коммитированных в ЭК-направлении дифференцировки, в очаг воспаления, а также интенсивностью процессов их пролиферации и дифференцировки.

Полученные нами данные позволяют по-новому сформулировать гипотезу о вероятном происхождении и ранних этапах гистогенеза ЭК, а именно о том, что ЭК могут быть потомками мезенхимальных стволовых клеток костно-мозгового происхождения, из которых дифференцируются некоторые стромальные клетки организма. Очевидно, что проверка этой гипотезы немыслима без использования новых современных клеточных технологий. Выяснение ранних этапов гистогенеза ЭК позволит ответить на вопрос не только о биологической сущности ЭК, формирующихся при различных хронических гранулематозных процессах, но и более точно определить их функциональное назначение в организме при патологии.

**Оценка дегрануляционной активности
лаброцитов в смешанных культурах клеток
иммунной системы и соединительной ткани
в зависимости от параметров
культивирования**

Архипов С.А., Ильин Д.А., Михайлова Л.П.,
Игнатович Н.В., Ахроменко Е.С.
*Научный центр клинической и
экспериментальной медицины СО РАМН
Новосибирск, Россия*

Известно, что воспаление, регенерация и фиброз являются неразрывными компонентами целостной реакции на повреждение независимо от типа повреждающего фактора. Срыв гомеостатических механизмов на разных уровнях регуляции ведет к нарушению и извращению стереотипной динамики процесса, разобщению воспаления и регенерации, неадекватному фиброзу. Изучение межклеточных и клеточно-матриксных механизмов, реализующихся в процессе хронического воспаления, сопровождающегося развитием фиброза и нарушением паренхиматозно-стромальных отношений, необходимо для разработки средств лечения и профилактики этого процесса. В связи с этим возникает необходимость в разработке новых экспериментальных моделей для изучения механизмов взаимодействия между клетками иммунной системы и соединительной ткани в индукции фибропластических процессов в очаге воспаления.

Целью нашего исследования было изучение характера взаимодействия клеток при совместном инкубировании фибробластов перевиваемой линии L929 в составе смешанной первичной культуры перитонеальных клеток (ПК), включающей тучные клетки, лимфоциты и макрофаги, в зависимости от концентрации посадки последних.

В первой группе культур одномоментно вносили взвесь в объеме 1, 5 мл., содержащую 100 тыс. фибробластов перевиваемой линии L929 (мышей линии С3Н) и 1000 тыс. перитонеальных

клеток (ПК), выделенных из брюшной полости мышей СЗН. Аналогичным образом формировали культуры второй группы, с той разницей, что концентрация ПК во взвеси составляла 500 тыс. В третьей группе после предварительной инкубации 100 тыс. фибробластов в течение 48 часов вносили 500 тыс. ПК. Контролем служили интактные культуры фибробластов. Результаты оценивали на 24, 48, 72 и 96 часов инкубации клеток. Подсчитывали численность лаброцитов, определяли процент дегранулирующих и не дегранулирующих клеток.

Наибольшая численность тучных клеток в культурах на все сроки инкубации была в группе с высокой исходной концентрацией перитонеальных макрофагов при одномоментной посадке с фибробластами. В этой же группе культур на 48 часов инкубации лаброциты дегранулировали реже, чем в группах с низкой концентрацией ПК при одномоментной посадке и при посадке в предварительно инкубируемую культуру фибробластов, в 1,6 и в 1,4 раза соответственно. Пик дегрануляции приходился на 72 часа культивирования во всех представленных группах. Отмечена обратная зависимость между количеством лаброцитов в культурах и сроком инкубации клеток. Таким образом, показана зависимость содержания лаброцитов и степени их дегрануляционной активности в смешанных культурах от исходной плотности ПК и сроков их инкубации. Полученные данные могут быть использованы как основа для разработки новых экспериментальных моделей для изучения роли межклеточных взаимодействий в системе соединительной ткани в норме и при воспалении.

Результаты изучения противоишемических свойств нового производного ГАМК соединения РГПУ-149 и пирацетама в сравнительном аспекте

Багметов М.Н., Епишина В.В., Тюренков И.Н.
*Волгоградский государственный медицинский университет
Волгоград, Россия*

Цель: экспериментальное сравнительное изучение нейропротекторного действия при ишемии головного мозга нового производного ГАМК соединения РГПУ-149 и пирацетама.

Материалы и методы исследования: в качестве экспериментальной модели ишемии головного мозга использована острая глобальная ишемия, вызванная нарастающими гравитационными перегрузками в краниокаудальном векторе, создаваемыми путем вращения животных в горизонтальной плоскости с помощью специальной центрифуги. На предварительном этапе с использованием шкалы Mc Graw изучено влияние соединений на зависимость степени неврологического дефицита

у животных от величины перегрузок. Далее была выбрана перегрузка, вызывающая у животных проходящий неврологический дефицит высокой степени, симптомы которого исчезали в течение 3-х часов после центрифугирования. Животные подвергались указанной перегрузке с последующей оценкой когнитивной и мнестической функций в стандартных психоневрологических тестах: «Условная реакция пассивного избегания» (УРПИ), «Тест экстраполяционного избегания» (ТЭИ), «Открытое поле» (ОП). Эксперименты выполнены на крысах-самцах линии Вистар, содержащихся в стандартных условиях вивария. Соединения вводились интроперитонеально 10-дневным курсом однократно ежедневно в дозах: РГПУ-149 - 50 мг/кг, препарат позитивного контроля пирацетам - 400 мг/кг. Контрольные животные получали физиологический раствор в эквивалентном объеме. Результаты статистически обрабатывались с использованием t-критерия Стьюдента и U-критерия Мана-Уитни.

Результаты и их обсуждение: При нарастающих перегрузках у животных, получавших пирацетам и РГПУ-149 отмечалось меньшее по сравнению с контролем увеличение неврологического дефицита. При этом РГПУ-149 в наибольшей степени предотвращало увеличение неврологической симптоматики и достоверно превосходило по эффективности пирацетам. В тестах УРПИ и ТЭИ у животных контрольной группы отмечалось значительное нарушение процессов мышления и памяти в постишемическом периоде, угнетение локомоторной и исследовательской активности в ОП. РГПУ-149 способствовало сохранению памятного следа в постишемическом периоде, что выражалось в достоверном увеличении латентного периода первого захода в темный отсек и уменьшении числа заходов в него в тесте УРПИ, уменьшении латентного периода подныривания в тесте ТЭИ по сравнению с контролем. Кроме того, РГПУ-149 препятствовало снижению двигательного и исследовательского поведения у ишемизированных животных в ОП. Пирацетам не оказывал статистически значимого влияния на показатели перечисленных тестов и достоверно уступал по активности РГПУ-149.

Выводы: гравитационные перегрузки в краниокаудальном векторе вызывают у животных неврологический дефицит, тяжесть которого зависит от величины радиальных ускорений, приводят к возникновению нарушений мнестической и когнитивных функций. Соединение РГПУ-149 уменьшает выраженность перечисленных последствий гравитационной ишемии, превосходя по нейропротекторной активности препарат позитивного контроля пирацетам.