

являются наиболее частой причиной смерти больных артериальной гипертонией.

В многочисленных исследованиях показано, что АГ сопровождается изменением агрегации тромбоцитов с признаками гиперфункции тромбоцитов. С ранних этапов формирования АГ отмечается тенденция к активации тромбоцитов, что связано с изменением биомеханических условий их функционирования. Происходит активация ферментных систем тромбоцитов, повышается их агрегация, изменяются их функциональные свойства, что в итоге существенно повышает риск тромботических осложнений.

Тромбоциты больных АГ отличаются нарушением регуляции β -2 адренорецепторов, повышенным содержанием катехоламинов, повышенной активностью гликопротеинов Пб/Ша и увеличением чувствительности к АДФ, арахидоновой кислоте, адреналину. Данные нарушения могут углубляться при сочетании АГ с абдоминальным ожирением (АО).

У больных АГ с АО найдена повышенная проницаемость мембран тромбоцитов для одновалентных ионов, связанная с изменением активности ионных каналов и систем прототранспорта Na^+ - Na^+ , Na^+ - H^+ и котранспорта Na^+ - K^+ , Na^+ - Cl^- . При этом в мембране тромбоцитов снижается активность Ca^{2+} -АТФазы уровень снижения достоверно связан с уровнем диастолического артериального давления, проницаемость мембраны повышается и Ca^{2+} пассивно поступает в цитоплазму. Ионы Ca^{2+} принимают непосредственное участие в реализации фосфоинозитольного, простагландин-тромбоксанового, тирозинкиназного, фосфолипидного путей активации тромбоцитов и его повышенное внутриклеточное содержание тесно связано с уровнем среднего артериального давления и агрегацией тромбоцитов. Повышение уровня Ca^{2+} в тромбоцитах, стимулируемое различными индукторами, коррелирует с их агрегационной активностью, реакцией высвобождения. Нарушение трансмембранного обмена Na^+ в кровяных пластинках способствует снижению нормального захвата тромбоцитами серотонина из периферической крови, поскольку этот процесс является в высокой степени Na^+ – зависимым, что может приводить к повышению концентрации серотонина в плазме крови больных АГ с АО.

Таким образом, электролитные нарушения, возникающие при АГ с АО, играют важную роль в активации тромбоцитов, однако данные о состоянии функций тромбоцитов у больных АГ с АО в литературе немногочисленны. Дальнейшее изучение этой проблемы необходимо для точной разработки патогенетических механизмов нарушения функций тромбоцитов при АГ с АО, что может стать научной основой эффективной терапии этих больных, способной предотвращать у них сердечно-сосудистые осложнения.

УЛЬТРАСТРУКТУРА МИОКАРДА УШЕК СЕРДЦА КРОЛИКОВ ПРИ ИММОБИЛИЗАЦИОННОМ СТРЕССЕ

Павлович Е.Р.

*Лаборатория нейроморфологии с группой
электронной микроскопии ИКК
им. А.Л. Мясникова ФГУ РКНПК
Москва, Россия*

Так как мало исследований посвящены анализу ультраструктуры сердца при гипокинезии, которая является фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в клинике у человека, то в эксперименте изучали ультраструктуру рабочего миокарда сердца кролика при иммобилизации животных. Исследовали рабочий миокард ушек сердца интактных кроликов породы “Шиншилла”, а также животных на 70 сутки иммобилизационного стресса, который возник у кроликов в результате их содержания в тесных металлических клетках. Клетки были сделаны по форме и размерам туловища и исключали движения животных. Кроликов забивали введением 3% новокаина в краевую вену уха. Подготовка материала для электронно-микроскопического анализа проводилась после фиксации сердца в альдегидном фиксаторе и в четырехокиси осмия. Материал заключали в эпоксидные смолы и просматривали в электронном микроскопе JEM-100CX при 80 кВ. Обследовали структуру миоцитов рабочего миокарда, нервный аппарат и микрососудистое русло в ушках сердца. Исследование ультраструктуры миоцитов ушек сердца кролика при 70 дневной иммобилизации животных показало, что у них по сравнению с интактными особями в цитоплазме нарастало число вакуолей. Миофибриллы в этих миоцитах не выявляли заметных изменений, митохондрии находились в конденсированном состоянии и варьировали по размеру, а между ними были видны скопления предсердных гранул. Часть миофибрилл в субсарколеммальных участках клеток была заметно сокращена, и сарколема могла демонстрировать выбухания в соединительнотканый матрикс. Также в цитоплазме встречались окаймленные пузырьки, расширенные Т-трубочки и гранулы гликогена. Скопления предсердных гранул с разной осmioфилией, можно было видеть и в субсарколеммальных участках миоцитов. Изредка эти гранулы располагались вне клеток, в соединительнотканном матриксе (следствие их выброса из миоцитов при гипокинезии). Выраженными были изменения со стороны клеточных контактов, а степень этих изменений варьировала. В части мышечных волокон наблюдались незначительные расхождения вставочных дисков между соседними клетками по fascia adherens, при этом нексусы в них оставались сохранными, а базальная мембрана, одевавшая мышечное волокно, сохранялась непрерывной. Также в боковых участках вставочных дисков могли встречаться сохраненные десмосомы. В обра-

зовавшихся щелях между соседними миоцитами, контактировавшими конец в конец, можно было видеть мембранные структуры и гранулы гликогена, при этом часть нексусов из боковых участков вставочных дисков могла располагаться вблизи плазмалеммы лишь одного из разошедшихся миоцитов. В других мышечных волокнах расхождения между контактировавшими конец в конец клетками были весьма существенными, но базальная мембрана, покрывавшая мышечное волокно, сохраняла свою целостность. Эти изменения свидетельствовали о нарушении сократительной способности части мышечных волокон рабочего миокарда ушек сердца кроликов в условиях длительной гипокинезии. Анализ ультраструктуры эфферентных нервных терминалей показал, что часть из них содержала большое количество мелких агранулярных и небольшое число крупных гранулярных пузырьков, в то время как другие были в значительной мере опустошены. Кроме того, в этих терминалях выявлялись сохранные митохондрии и небольшое количество вакуолей. Капилляры рабочего миокарда демонстрировали тонкие длинные или кольцеобразные выросты в просвет сосудов. При этом контактные отношения эндотелиоцитов в них были сохранены. Изменения в микрососудах миокарда могли быть нейротрофической природы. Обсуждается значение обнаруженных находок в плане понимания возникновения несогласованных сокращений мышечных клеток в ушках сердца кролика в эксперименте.

РОЛЬ ДЕНДРИТНЫХ КЛЕТОК В ДИФФЕРЕНЦИРОВКЕ И АКТИВАЦИИ Т-ХЕЛПЕРОВ

Парахонский А.П.

*Кубанский медицинский университет
Краснодар, Россия*

Индукция первичного иммунного ответа (ПИО) – основная функция дендритных клеток (ДК). Они обладают всеми необходимыми антигенпредставляющими и кофакторными молекулами для активации $CD4^+$ и $CD8^+$ Т-клеток. Встречу ДК с антигенспецифическими Т-хелперами (Th) обеспечивают хемокины (CCR7, CCL19), которые способствуют миграции этих клеток в лимфоузлы и их контакт. Антигены, представляемые Th на молекулах МНС II класса, поглощаются ДК из внеклеточной среды путём эндоцитоза. Созревание ДК сопровождается усилением лизосомального прессинга белковых антигенов и слиянием лизосом с МНС II класса, в результате чего антигенные пептиды (АП) связываются с молекулами МНС и стабилизируют их структуру. Между ДК и антигенспецифическим Th образуется иммунный синапс – сложный комплекс молекул адгезии, антигенпредставления и кофактации, в котором происходит обмен ин-

формацией между клетками. Активированные Т-клетки в дальнейшем отделяются от ДК и мигрируют в ткани для выполнения эффекторных функций.

Цель работы – анализ роли ДК в дифференцировке и активации Th. Выявлено, что в ходе ПИО наивные Th могут дифференцироваться в 3 типа клеток: в неполяризованные (НП) Th, способные секретировать ИЛ-2, но не эффекторные цитокины; в эффекторные Th1-клетки, продуцирующие ИФН- γ , ИЛ-2, ФНО- β ; в эффекторные Th2-клетки, секретирующие ИЛ-4, -5, -13. НП Th имеют фенотип активированных Т-клеток ($CD45^+$), однако сохраняют экспрессию CD62L (селектина), что позволяет им оставаться в лимфоидных органах. В зависимости от микроокружения они способны дифференцироваться в эффекторные клетки Th1 или Th2-типа. Последние экспрессируют рецепторы к воспалительным цитокинам, что обеспечивает их движение в очаги инфекции. После завершения ПИО часть НП Th превращается в центральные Th памяти, мигрирующие в лимфоидные органы; а из эффекторных клеток Th1 или Th2-типа образуются эффекторные Th памяти, мигрирующие в нелимфоидные ткани. Именно ДК определяют тип дифференцировки Th. Установлено, что дифференцировка Th1 происходит при условиях: активации большого количества Т-клеточных рецепторов (TCR) на каждой Т-клетке, чему способствует высокая плотность АП, представляемых на поверхности ДК, и высоком соотношении ДК и Т-клеток (1:10 и выше); при продукции ДК ИЛ-12 и -23 или ИФН-1. Индукции Th2-ответа способствуют: активация небольшого количества TCR, что имеет место при низкой плотности АП на поверхности ДК и низком соотношении ДК и Т-клеток (1:300 и ниже); экспрессия OX-40L (CD252) и других поверхностных молекул; присутствие ИЛ-4 в момент активации Т-клеток. Показано, что тип дифференцировки Th определяется как силой антигенспецифического 1-го сигнала, так и наличием специализированного 3-го сигнала, исходящего от ДК (в случае Th1-ответа - продукция ИЛ-12 и -23 или ИФН-1, в случае Th2-ответа - экспрессия OX-40L). Образование НП Th происходит при низкой интенсивности антигенпредставления и в отсутствии какого-либо 3-го сигнала.

Итак, тип Th-ответа определяется эффектом многих факторов. Характер 3-го сигнала зависит от подтипа ДК и условий их созревания. ДК человека способны экспрессировать как Th1-, так и Th2-дифференцировочные сигналы (ДК1, ДК2). Основной Th1-дифференцировочный 3-й сигнал, экспрессируемый миелоидными ДК – это ИЛ-12, -23, ИФН-1, а также ИЛ-15, -18 и -27. Th2-дифференцировку вызывает OX-40L из суперсемейства ФНО. По аналогии с созреванием Th происходит дифференцировка миелоидных ДК в ДК1 (под действием ИФН- γ) или в ДК2 (под действием ПГЕ₂). Влияние плазмоцитоидных ДК на