

В I группе в морфологической картине тимуса была обнаружены следующие изменения: дольки крупные, с преобладанием коркового слоя над мозговым, в корковом слое отмечаются очаги с убылью лимфоцитов, тельца Гассала мелких и средних размеров, междольковые перегородки узкие, отмечается полнокровие сосудов, в некоторых случаях - миелоз долек, мелкоочаговые кровоизлияния, а в коре надпочечников - гипотрофия и очаговая атрофия коры. Во II группе морфологические изменения были выявлены только со стороны тимуса.

По данным О.В. Заратьянца (1990 г), в условиях длительного непрекращающегося антигенного воздействия на организм, при генотипически полноценной структуре иммунной системы тимус отвечает на антигенную стимуляцию акцидентальной трансформацией, при которой снижается масса органа за счет уменьшения количества Т лимфоцитов в корковой зоне, что в конечном счете может привести к атрофии органа. При этом ведущее значение в развитии острой инволюции тимуса принадлежит реактивным сдвигам в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе, приводящие к увеличению содержания кортикостероидов в крови. Под влиянием глюкокортикостероидов в тимусе развивается острая инволюция, фазы которой повторяют фазы стресс реакции. В фазе напряжения возникает апоптоз незрелых кортизон-чувствительных Т-лимфоцитов, одновременно отмечается фагоцитоз макрофагами лимфоцитов и продуктов, в результате чего возникает картина "звездного неба" в корковом веществе. В фазе резистентности одновременно с описанными процессами усиливается пролиферация лимфобластов в субкапсулярной зоне коры, иммиграция зрелых Т-лимфоцитов в кровь, временно возрастает продукция тимических гормонов ретикулоэпителиальными клетками. В фазе истощения в результате апоптоза и эмиграции из тимуса Т-лимфоцитов корковое вещество долек заустевает, гормональная функция эпителия резко падает. Такие изменения в органе приводят к развитию иммунодефицитного состояния у детей (ИДС). По данным Коловской Е.Н., 2001г., врожденные ИДС могут быть результатом как генетически детерминированных причин, так и факторов, которые действуют на плод во внутриутробном периоде, в том числе наличие инфекции у матери.

Таким образом, факты наличия многоводия, острых инфекционных заболеваний, урогенитальных заболеваний, а также хроническое носительство хламидийной, микоплазменной, вирусной инфекции у будущей матери могут быть использованы при формировании групп риска по развитию иммунодефицитных состояний у их детей.

#### **Выводы:**

1. Выявлены показатели заболеваемости изолированной и сочетанной с атрофией корой

надпочечников тимомегалией среди мертворожденных и умерших в неонатальном периоде детей в городе Уфа.

2. Чаще всего наблюдается изолированное поражение вилочковой железы среди мертворожденных и умерших в неонатальном периоде детей в городе Уфа.

3. Причиной развития изолированной и сочетанной с патологией надпочечников тимомегалии у детей чаще является вирусная и вирусно-бактериальная инфекция у матери в период беременности.

#### **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:**

1. Гриневич Ю.А., Чеботарева Е.Ф. «Иммуно-биология гормонов тимуса», Киев 1989 год.
2. Ивановская Т.Е., Леонова Л.В. «Патологическая анатомия болезней плода и ребенка», Москва, Медицина 1989 год, 2 том.
3. Коловская Е.Н. «Эпидемиология иммунодефицитных состояний у детей раннего возраста», Санкт-Петербург, 2001 год.
4. Дж. Миллер, П. Дукор, перевод с немец. под ред. д.м.н. С.В.Скурковича «Биология тимуса», Москва 1967 год.
5. Смарина С.В. «Клинико-прогностические показатели развития детей с тимомегалией на фоне перинатального поражения ЦНС в динамике роста», Томск 2004 год.

#### **КЛЕТОЧНО-ЦИТОКИНОВЫЙ КОМПЛЕКС В АПОПТОТИЧЕСКОЙ РЕАКТИВНОСТИ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ**

Мингазетдинова Л.М., Смакаева Э.Р.,  
Хасанова А.Р., Турьшева О.Е., Галлямова В.Р.  
*Башкирский государственный медицинский  
университет  
Уфа, Россия*

У 60 больных острым коронарным синдромом (ОКС) изучены показатели лейкопоза и функциональный потенциал лейкоцитов, которые обеспечивают различные иммунные связи; исследовано состояние готовности организма к апоптотической реактивности путем экспрессии основных цитокинов – ИЛ-1 $\beta$ , ИНФ- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$ . Установлены колебания клеток с повышением уровня цитокинов преимущественно ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$ .

Острый коронарный синдром, включающий развивающийся инфаркт миокарда без подъема сегмента ST (ИМБПST) и нестабильную стенокардию (НС), является одной из главных причин госпитализации больных во всем мире. В многоплановой проблеме коронарной болезни роль воспаления, индуцированного хроническими воспалениями и, вероятно, связанного с аутоиммунными механизмами, признается дополнительным фактором риска.

Возникновение и течение заболевания во многом зависит от эффективности функционирования иммунной системы, ее способности поддерживать баланс позитивной (пролиферация) и негативной (апоптоз) активации, где немаловажную роль играет формирование антиген-специфического ответа, направленного на элиминацию чужеродных молекул и неполноценных клеток (Mogensen T., Paluda S., 2001). При этом в течение многих воспалительных заболеваний апоптотическая реактивность играет важную роль, где апоптоз выступает как важнейший механизм иммунорегуляции от момента созревания и дифференцировки иммунокомпетентных клеток до этапа реализации механизмов врожденного и адаптивного иммунитета (Miller L., White I., 1998; Uchida N., Ohyama K., Bessho T. et al. 2002)

Апоптоз представляет собой сложную комплексную систему, в реализации которой принимают участие многие факторы (Яримин А.А. 1999). Среди них важное значение имеет разные кластерные варианты лимфоцитов с их распознающими механизмами (NK или CD-16), активационным назначением (CD-25 и CD-8) и сигнальной системой (CD-95-FaS). Вспомогательную, а иногда основную роль играют некоторые цитокины (ИЛ-1, ИЛ-2, ФНО- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$ ) как ключевые медиаторы противоинфекционной защиты.

Совокупность перечисленных клеток и цитокинов ответственна за рост и дифференцировку клеток организма, распознавание и уничтожение трансформированных и отживших клеток (Park I.C., Park M.Y., Woo S.H. et al., 2001)

В настоящее время накоплен достаточный фактический материал, свидетельствующий о роли нарушений апоптотической регуляции в развитии иммунопатологии. Так, в острой фазе воспаления, апоптоз чаще носит ФНО- $\alpha$ -зависимый характер, а «дефицит» апоптоза активированных лимфоцитов становится важным звеном патогенеза многих аутоиммунных заболеваний. Однако, механизмы развития программируемой гибели клеток и патофизиологический смысл данного процесса в настоящее время изучен недостаточно. Показано, что ремоделирование сосудов при артериальной гипертензии может идти путем сочетания клеточной пролиферации, и апоптоза, где апоптотирующие гладкомышечные клетки могут высвобождать митогены, провоспалительные цитокины (Шляхта Е.В., Моисеева О.М., 2002). Если предположить, что у больных ОКС в прогрессировании и стабилизации клинических проявлений участвуют достаточно изученные механизмы нарушения метаболизма и транспорта липидов и воспаление сосудистой стенки, то роль апоптотической реактивности исследована недостаточно.

### **Цель исследования**

Изучить состояние клеточного и цитокинового комплексов у больных острым коронарным синдромом.

### **Методы исследования**

Проведено комплексное клинико-функциональное исследование 60 больных мужчин с ОКС. Регистрировалось ЭКГ в 12 отведениях, холтеровское мониторирование ЭКГ, эхокардиография с изучением показателей глобальной сократимости, фракции выброса (ФВЛЖ %), максимальный поперечный размер левого предсердия (ЛП), конечный систолический и диастолический размеры и объемы левого желудочка (КСР, КДР, КСО, КДО), толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка. Диастолическая функция оценивалась по максимальной скорости кровотока во время систолы левого предсердия (VA, см/с), скорости раннего пика диастолического наполнения (VE, см/с), отношения VA к VE, фазы систолы предсердий, площади под кривыми раннего кровотока и их отношение (E/A). Определяли активность ферментов (КФК-МВ, ЛДГ, тропанин T), липидный спектр. Определяли количество лимфоцитов, моноцитов, цитокины в сыворотках крови методом твердофазного ИФА с набором диагностических систем «Веста». Из цитокинов были выбраны ИЛ-1 $\beta$ , ИФН- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$ , данные анализировались с учетом возраста, тяжести, продолжительности, клинических вариантов заболевания.

### **Результаты исследования**

Состояние лейкопоза, лейкограммы и функциональные показатели основных форм выявили некоторые особенности. Палочкоядерные нейтрофилы были на нижнем уровне нормальных величин ( $1,25 \pm 1,1\%$ ), что, возможно, связано с процессами детоксикации; сегментоядерные нейтрофилы были склонны к повышению ( $56,4 \pm 4,6\%$ ), а содержание моноцитов было выше нормальных величин ( $7,3 \pm 2,2\%$ ,  $p > 0,05$ ); количество лимфоцитов несколько снижалось ( $29,5 \pm 4,3\%$ ), параллельно уменьшался специфический лимфоцитарно-моноцитарный потенциал (СИМЛП) до 0,60 усл. ед. (при норме 0,68 усл.ед.).

Уровень экспрессии провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИФН- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$  повторили тенденцию показателей периферической крови, где достоверно повышался показатель активности ИЛ-1 $\beta$ , причем у больных ИМБПСТ экспрессия цитокинов увеличилась в 2-2,3 раза по сравнению с нестабильной стенокардией (НС) и в 5 раз по сравнению с больными стабильной стенокардией (СС). Отмечено, что до 30% цитокинов синтезируется непосредственно в ткани сердца, где ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$  обладают частично перекрещивающейся и самоиндуцирующей активностью (Ярилин А.А., 1997).

Уровень ИФН- $\gamma$  также был выше нормальных величин, но превышал нормальные показате-

тели в меньшей степени. Особенно при ОКС проявилось увеличение ФНО- $\alpha$ , где степень повышения у больных ИМБПСТ составило  $182,32 \pm 13,6$

пг/мл и в 5,5 раза ( $p < 0,001$ ) превышала уровень при НС и СС (табл. 1).

**Таблица 1.** Уровень цитокинов у больных острым коронарным синдромом

Показатели	Уровень цитокинов		
	ИЛ-1 $\beta$	ИФН- $\gamma$	ФНО- $\alpha$
Инфаркт миокарда без подъема ST	$49,1 \pm 4,1^{**}$	$85,7 \pm 11,6^*$	$182,32 \pm 13,6^{**}$
Нестабильная стенокардия	$30,5 \pm 6,7^*$	$61,2 \pm 6,3$	$33,7 \pm 0,85^*$
Стабильная стенокардия	$19,3 \pm 4,5$	$55,7 \pm 7,8$	$31,2 \pm 1,65^*$
Норма	$11,7 \pm 1,7$	$32,46 \pm 3,4$	$17,93 \pm 0,25$

Примечание: \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ;

Была выявлена тесная высокая корреляция ИЛ-1 $\beta$  с фракцией выброса и объемом левого желудочка ( $r = -0,583$ ;  $r = +0,950$  соответственно  $p < 0,05$ ). Наличие высокой экспрессии ИЛ-1 $\beta$  при остром коронарном синдроме указывает на преобладание воспаления как одного из процессов дестабилизации, а значимое повышение ФНО- $\alpha$  определяет его наибольшее участие в апоптотической реактивности. Хотя при НС ИЛ-1 $\beta$  был значимо выше нормы и больных СС, в то же время имелось незначимое повышение ФНО- $\alpha$ , а различие между вариантами стенокардии были менее выражены.

Таким образом, при остром коронарном синдроме наряду с наличием воспаления отмечена реакция участия организма больных ОКС в удалении нежизнеспособных клеток, что обеспечивается необходимыми цитокинами ИЛ-1 $\beta$ , ИФН- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$ .

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Ярилин А.А. Основы иммунологии. – Москва «Медицина» - 1999. С.308-316.
2. Маянский А.Н. Апоптоз. Начало будущего/А.Н. Маянский, Н.А. Маянский, М.А. Абаджид, М.И. Заславская//Микробиология. – 1997. 2, С.88-94.
3. Шляхто Е.В. Клеточные аспекты ремоделирования сосудов при артериальной гипертензии/Е.В. Шляхто, О.М. Моисеева //Артериальная гипертензия – 2002 т.8, 2. С.3-8.
4. Uchide N. Apoptosis in cultured human fetal membrane cells infected with influenza virus/ N. Uchide, K. Ohyame, T. Bessho et al.//Biol. Pharm. Bull. – 2002. – V.25. P.109-114.
5. Miller L.K. Apoptosis in virus infection/L.K. Miller, E. White//Virology. – 1998. – Vol.8. P.443-444.
6. Mogensen T.H. Virus-cell interactions: impact on cytokine production, immune evasion and tumor growth/T.H. Mogensen, S.R. Paluda/Eur. Cytokine netw. – 2001. – vol.12. P-382-390.
7. Tumor necrosis factor – related apoptosis inducing ligand (TRA-1 $\alpha$ ) – induced apoptosis in dependent on activation of cysteine and serine prote-

ases (I.C. Park, M.Y. Park, S.H. Woo et al. //Cytokine. – 2001. – Vol.15. P.166-170.

### ПОЛУЧЕНИЕ И ПРИМЕНЕНИЕ ПЕРВИЧНЫХ И ПЕРЕВИВАЕМЫХ КУЛЬТУР КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ В ВИРУСОЛОГИИ И МЕДИЦИНЕ

Миронова Л.Л.

*Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов имени М.П. Чумакова РАМН  
Москва, Россия*

Сотрудники лаборатории культур ткани под моим руководством приняли активное участие в борьбе с эпидемией полиомиелита. Мы готовили первичные культуры клеток обезьян, на которых размножали вакцинные штаммы полиовируса. С помощью метода трипсинизации мы обработали 20 000 пар почек животных. Для повышения эффективности процесса были предложены новые модификации. Самыми успешными оказались метод щадящей, дробной трипсинизации с чередованием контактов материала с ферментом и питательной средой и метод перфузионной дезагрегации целого органа. В начале работы из одной пары удавалось приготовить несколько культур в 1,5 л матрасных колбах, а к 70-80 годам – 200-300. На полученных культурах были приготовлены миллионы доз вакцины.

В течение многих лет изучали проблему спонтанной контаминации культур эндогенными вирусами обезьян. Предложены методы морфологического контроля и ретроспективная диагностика специфических поражений клеток.

Дальнейшие исследования касались получения новых линий перевиваемых клеток. Это было связано с разрешением ВОЗ применять для производства вакцин линии диплоидных клеток человека и линии гетероплоидных клеток животных. В лаборатории установлено более 100 таких линий. Созданы крупные криобанки посевных и рабочих клеток с полным контролем на безопасность. Две из них первыми прошли национальное