

нием из периферических органов иммунной системы. Даже при внутривенном введении стрептококковой протеиназы, разрушающей гематогимический барьер, в паренхиме тимуса не наблюдается образование лимфоидных узелков с герминативными центрами и без них, а также выраженной плазмоцитарной реакции.

В литературе используется термин «гиперплазия тимуса с лимфоидными фолликулами» (Kendall M.D., 1985). Изменение клеточной характеристики тимуса – самый достоверный показатель его реакции на антигенную стимуляцию (Зимин Ю.И. и соавт. 1970, Ельшанская М.П., 1972, Наумова А.Н., 1977, Волошин Н.А. и соавт., 1982, Ельшанская М.П., 1984). Первый признак этой реакции – увеличение числа лимфоцитов с пикнотичными ядрами, появление крупных тёмноокрашенных гранул, возникших в результате гибели тимоцитов. Уже в первые часы эксперимента при введении человеческого противокорревого гамма-глобулина в тимусе резко возрастала доля ретикулоцитов. Их количество в 2 раза превышало исходный уровень. Через три часа после введения гамма-глобулина в корковом веществе тимуса увеличивалась доля макрофагов. Они имели крупные светлые ядра с нежными глыбками хроматина, большую площадь цитоплазмы, в которой обнаруживались обломки клеточных ядер, лимфоциты и фагосомы.

РОЛЬ ВИРУСОВ В КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ

Лыткина А.В., Годовалов А.П.

ГОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е.А. Вагнера Посздрава»,
Пермь, e-mail: Solikamchik@mail.ru

В настоящее время идентифицировано около 40 онкогенов, определяющих канцерогенную активность разных вирусов. Установлена локализация клеточных онкогенов в хромосомах человека: они локализируются не только в тех хромосомах, в которых обнаружены специфические перестройки при злокачественных новообразованиях, но и в тех местах, которые нарушаются при этих перестройках. Так, при хроническом миелоидном лейкозе один из онкогенов переносится при транслокации с 9-й хромосомы на 22-ю, а при лимфоме Беркитта ген с-тус – с 8-й на 14-ю. Смысл этих специфических перестроек заключается в том, что онкоген переносится в активные участки генома, что сопровождается активацией онкогена. В действительности процесс малигнизации значительно сложнее и требует активации нескольких онкогенов. Ныне установлена локализация на хромосомах человека более 40 онкогенов, в их числе упомянутые выше онкогены с-ab1 и с-тус (названия генов составлены из трёх латинских букв, взятых из названий соответствующих вирусов: ab1 – вирус лейкоза мышей Абельсона, тус – вирус птичьего миелоцитоматоза, src – вирус саркомы Рауса, вирус мышинной саркомы Молони и т.д.).

Важным открытием было обнаружение сходства продукта экспрессии онкогена с нормальным белковым фактором роста кровяных пластинок. Это позволило предположить, что злокачественная трансформация клеток онкогеном может осуществляться путём избыточного производства продукта, в норме стимулирующего рост. Если, как указывает И.Ф. Сейц (1984), такая закономерность будет установлена, то причину злокачественной трансформации нужно будет искать не в качественных, а в количественных изменениях механизмов, регулирующих рост на нормальной физиологической основе.

Прямая этиологическая роль вирусов в возникновении злокачественных опухолей человека доказана пока лишь в единичных случаях (это Т-клеточный лейкоз взрослых и, вероятно, африканская лимфома Беркитта). В свое время выдвигались концепции о

едином механизме канцерогенеза, осуществляемом за счет гипотетических провирусов или протовирусов. В настоящее время вирусный канцерогенез рассматривается лишь как частный случай канцерогенеза, а общим звеном в возникновении опухолей любой этиологии считается активация, превращение собственных клеточных генов (протоонкогенов) в онкогены.

Если хромосомные мутации возникают в половых клетках, то они затем обнаруживаются и во всех соматических клетках нормальных тканей, и в опухолевых клетках. При злокачественных новообразованиях, не связанных с мутациями половых клеток, нормальные ткани сохраняют нормальный кариотип, а хромосомы опухолевых клеток могут быть изменены, причем эти изменения могут быть специфическими только для данной опухоли. Впервые специфические изменения кариотипа в опухолях были обнаружены в 1960 г. в клетках хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ) так называемой филадельфийской (Ph⁺) хромосомы, возникновение которой обусловлено транслокацией длинного плеча хромосомы 22 на длинное плечо хромосомы 9. Это нарушение отмечают у 70–90% больных, у остальных Ph⁺-хромосомы не обнаруживают, причём клиническое течение болезни у них также несколько отлично, равно как и реакция на терапевтическое вмешательство. Ph⁺-хромосома, как и многие другие хромосомные маркёры, не связанные с мутацией в половых клетках, является приобретённым, а не наследуемым признаком.

Большая работа по идентификации канцерогенов человека проводится IARC, создающего для этого комиссии экспертов из разных стран, которые обсуждают результаты опубликованных эпидемиологических исследований.

ДЕЙСТВИЕ АГОНИСТОВ СЕРТОНИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ НА СИНТЕЗ ДОФАМИНА В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ КРЫС

Малахова В.В., Ананько С.Я.

Харьковский Национальный медицинский университет,
Харьков, e-mail: spinfox@rambler.ru

Исследовалось влияние 8-ОН-DPAT (8-гидрокси-2-дипропиламинотетралин, агониста 5-HT_{1A} рецепторов) и DOI (2,5-диметокси-4-иодоамфетамин, агониста 5-HT₂ рецепторов) на концентрацию дофамина в регионах (черная субстанция, гиппокамп, миндалины, стриатум) головного мозга крыс с высокой (группа В) и низкой (группа Н) аудиогенной судорожной готовностью. Животные были разделены на группы по тесту Крушинского (действие звонка силой 96 дБ, 2 мин). Вещества вводили внутривенно (в/ж) в 5 мкл физраствора, в концентрационном диапазоне 5-100 мМ (контроль – 5 мкл физраствора) за 30 мин до начала эксперимента. Были вычислены интегральные коэффициенты: К1 – отношение содержания дофамина к содержанию тирозина (его прекурсора) в черной субстанции; К2 – отношение содержания дофамина в структурах с дофаминергическими окончаниями к таковому в черной субстанции. Животные группы В имели более высокую скорость синтеза дофамина в сравнении с низковозбудимыми (К1 = 0,36 ± 0,04 и 0,21 ± 0,03 соответственно). 8-ОН-DPAT достоверно снижал синтез дофамина в черной субстанции головного мозга крыс группы В. Значения К1 низковозбудимых животных в этих условиях достоверно не изменялись, проявляя лишь тенденцию к снижению. Введение DOI достоверно потенцировало синтез дофамина у животных обеих групп дозозависимым образом в интервале концентраций 30-100 мМ. Величины К2 не имели существенных различий у животных групп Н и В. Ни 8-ОН-DPAT, ни DOI не изменяли отношения содержания дофамина в структурах с дофаминергическими терминалями к содержанию этого медиатора в

черной субстанции головного мозга крыс обеих экспериментальных групп. Результаты показывают участие дофамина в процессах генерации уровней возбудимости головного мозга, а также, ингибиторное влияние 8-OH-DPAT и потенцирующее действие DOI на скорость синтеза дофамина в головном мозгу крыс с различным уровнем аудиогенной судорожной готовности. Полученные эффекты агонистов могут объясняться активацией тормозных 5-HT_{1A} (опосредующих K⁺-зависимую гиперполяризацию) или 5-HT₂ (опосредующих Na⁺-зависимую деполяризацию) рецепторов дофаминергических нейронов черной субстанции животных экспериментальных групп.

ИЗУЧЕНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ВИРУСА ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА С Т-КЛЕТКАМИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ КАК ОСНОВНОГО ЗВЕНА ИММУНОПАТОГЕНЕЗА ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Малькина А.Е., Тройнич Я.Н.

ГОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е.А. Вагнера Росздрава», Пермь, e-mail: alexsandra_1@mail.ru

Известно, что клетками-мишенями для вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) являются Т-лимфоциты, дендритные клетки и клетки Лангерганса (их незрелые предшественники), моноциты/макрофаги, эозинофилы, мегакариоциты, тимоциты, некоторые клоны В-лимфоцитов, клетки нервной системы (нейроны, микроглиальные клетки/макрофаги). Эти клетки имеют на мембране молекулы CD4, к которым вирусный эпимембранный гликопротеин gp120(ВИЧ-1) или gp105(ВИЧ-2) проявляет большое сродство. Вместе с тем следует заметить, что существует ряд клеток, которые, не имея CD4, селективно сорбируют, транспортируют на мембране или проводят через себя ВИЧ. Такими клетками являются М-клетки слизистой прямой кишки, граничащие с лимфоидной тканью стенки кишки, и сперматозоиды. По клеточному тропизму изоляты ВИЧ делят на моноцитотропные и лимфоцитотропные. Первые преобладают на начальных стадиях, вторые - в период разгара болезни.

Цель исследования – изучить особенности взаимодействия ВИЧ с Т-клетками иммунной системы. Изучение иммунопатогенеза проведено на основе данных литературы.

Весь процесс взаимодействия ВИЧ с клеткой-мишенью можно разделить на ряд последовательных стадий:

- 1) связывание вириона с поверхностью клетки и рецепция вируса;
- 2) слияние мембран вируса и клетки, проникновение вируса внутрь клетки;
- 3) высвобождение нуклеоида и геномной РНК вируса;
- 4) синтез провирусной ДНК по матрице геномной РНК вируса;
- 5) интеграция генома провируса в геном клетки;
- 6) активация процесса транскрипции с ДНК провируса, трансляция белков вируса;
- 7) активная репликация вируса, т.е. продукция всех компонентов вируса и формирование из них зрелых дочерних вирионов;
- 8) высвобождение вирионов и отдельных белков ВИЧ из клетки-хозяина во внешнюю среду и беспрепятственное заражение других клеток, проявление цитопатогенных эффектов ВИЧ.

Ведущим звеном в патогенезе ВИЧ-инфекции является поражение Т-хелперов, которое обусловлено: преждевременным старением и гибелью инфицированных клеток; уничтожением зараженных клеток лимфоцитами-эффекторами антителозависимой клеточной цитотоксичности; блокадой рецепторов CD4

вирусным гликопротеином gp120; аутоиммунными процессами. На Т-хелперы ВИЧ оказывает прямой цитопатогенный эффект. Истощение пула Т-хелперов приводит к тому, что они не могут полноценно обеспечивать свои функции и взаимодействие других иммунокомпетентных клеток. Однако и на ранних этапах течения ВИЧ-инфекции, когда еще нет выраженного снижения содержания CD4⁺-клеток, а доля инфицированных CD4⁺-лимфоцитов не превышает 0,01% их количества, основное значение в развитии дисбаланса иммунного ответа и формировании иммунодефицита принадлежит нарушениям регуляторных функций Т-хелперов/индукторов. Причиной указанных нарушений является блокада рецептора CD4. G. Furlini с соавт. (1989) установили, что спустя три часа после воздействия ВИЧ-1 (или очищенного рекомбинантного белка gp120) на CD4⁺-клетки *in vitro* наблюдается пик увеличения синтеза и ядерной транслокации белков теплового шока семейства БТШ-70. Эти данные свидетельствуют о способности gp120 запускать каскад процессов, используя сигнальную активность мембран. Одним из таких внутриклеточных процессов является активация системы белков теплового шока, что в свою очередь указывает на нахождение клетки в неблагоприятных условиях и формирование клеточной стресс-реакции. С развитием выраженной вирусемии количество инфицированных клеток в крови и интенсивность их гибели возрастает. От момента инфицирования до терминальной стадии СПИД содержание CD4⁺-клеток уменьшается более чем в 20 раз.

Таким образом, клинические проявления заболевания обусловлены непосредственным патогенным эффектом вируса и его белков на клетки-мишени, истощением пула CD4⁺-клеток крови, а также нарушением кооперативных связей и функций иммунокомпетентных клеток, что приводит к формированию иммунодефицита.

ИЗУЧЕНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ВИРУСА ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА С В-КЛЕТКАМИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Малькина А.Е., Тройнич Я.Н.

ГОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е.А. Вагнера Росздрава», Пермь, e-mail: alexsandra_1@mail.ru

Цель исследования – изучить особенности взаимодействия ВИЧ с В – клетками иммунной системы. Изучение иммунопатогенеза проведено на основе данных литературы.

Ведущим звеном в патогенезе ВИЧ-инфекции является поражение Т-хелперов, которое обусловлено прежде всего блокадой рецептора CD4. От момента инфицирования до терминальной стадии СПИД содержание CD4⁺-клеток уменьшается более чем в 20 раз.

В-лимфоциты, учитывая отсутствие или невысокую плотность CD4-молекул на их цитоплазматической мембране, должны повреждаться в меньшей степени. Косвенным подтверждением этого, казалось бы, служит тот факт, что суммарная концентрация иммуноглобулинов сыворотки классов G и A сыворотки в условиях ВИЧ-инфекции оказывается повышенной. Однако у больных отмечается характерная диспропорция уровней подклассов IgG. Так, показано, что содержание IgG1 и IgG3 у таких пациентов увеличено, тогда как концентрация IgG2 и IgG4 существенно уменьшена. Прогрессирующее снижение уровня IgG2 может объяснить возрастающую восприимчивость больных ВИЧ-инфекцией к патогенному действию таких микроорганизмов, как *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* и *Staphylococcus aureus*. В-лимфоциты на фоне активной секреции антител характеризуются слабой реакцией на митогены