

АЛЬТЕРНАТИВНЫЙ ПУТЬ ЭРИТРОЦИТАРНОГО КЛИРЕНСА ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ИММУННЫХ КОМПЛЕКСОВ НЕЛИМФОИДНЫМИ КЛЕТКАМИ СИСТЕМЫ КРОВИ

Кафедра патологической физиологии Тверской ГМА, профессор Д.И. Бельченко

Межклеточным взаимодействиям, осуществляющимся соединением мембранных рецепторов клеток иммунной системы с комплементарными им структурами антигенпрезентирующих клеток, принадлежит значительная роль во взаимосвязанных реакциях клеточного и гуморального иммунитета. Проявлением таких взаимодействий является специфическая фиксация иммунокомпетентными клетками эритроцитов, транспортирующих иммунные комплексы, иммуноглобулины, фрагменты комплемента или ксеногенные антигены. Наряду с лимфоцитами в реализации иммунопатологических реакций в тканях и жидкостях организма принимают участие и многочисленные клетки нелимфоидного происхождения. Среди них «вспомогательные» клетки системы крови нелимфоидного происхождения – «нелимфоидный кровяной росток». Это моноциты-макрофаги, миелокарициты, гранулоциты, эритроциты и тромбоциты, являющиеся «нелимфоидной составляющей иммунопатологии» [5, 6, 8]. Осуществление иммунопатологических реакций нелимфоидными клетками системы крови обусловлено взаимодействием их рецепторов с иммуноглобулинами, фрагментами комплемента и ксеногенными антигенами, приводящим к активации нелимфоидных клеток и их взаимодействию с клетками-мишенями. Пер-

вые наблюдения участия нелимфоидных клеток в иммунологических процессах были сделаны при исследовании иммунного гемолиза, в течение которого происходила специфическая фиксация *in vitro* гранулоцитов и моноцитов к поверхности покрытых антителами или ксеногенных эритроцитов [17]. Это явление, вначале названное иммуноцитoadгезией, в дальнейшем получило распространенное название «розеткообразование». Затем было установлено, что розеткообразование осуществляется нелимфоидными клетками не только *in vitro*, но и *in vivo*. Ауторозетки, образованные нелимфоидными клетками, циркулируют в крови здоровых людей. Их содержание невелико: в нем участвует от 1 до 5% нелимфоидных лейкоцитов [2]. Однако при воспалительных процессах и острых инфекционных заболеваниях образование ауторозеток существенно возрастает. Это можно объяснить не только активацией нейтрофилов и моноцитов и увеличением их адгезивности при этих состояниях, но и транспортом эритроцитами крови этих больных ксеногенных антигенов и иммунных комплексов. Процесс ауторозеткообразования завершается возникновением в местах контактов цитоплазмы эритроцитов с лейкоцитами округлых участков, лишенных гемоглобина, что является признаком гемолиза. Следует отметить, что экзоцитар-

ный лизис эритроцитов происходит лишь *in vivo*, в ауторозетках, циркулирующих в крови. Обычно ауторозетки образуют гранулоциты и моноциты циркулирующей крови. Но при гематологических заболеваниях и urgentных состояниях, сопровождающихся гипертромбоцитозом, в крови больных наблюдаются клеточные ассоциации, образованные из эритроцитов одиночными тромбоцитами и тромбоцитарными агрегатами. При этом в местах возникших межклеточных контактов тромбоциты внедряются в цитоплазму эритроцитов и вызывают их экзоцитарный лизис [5].

Клеточные ассоциации, образуемые нелимфоидными миелокариоцитами, наблюдаются также в аспиратах костного мозга. Первую разновидность этих ассоциаций образуют костномозговые макрофаги или фибробластоподобные клетки из созревающих кроветворных клеток. Это хорошо изученные гемопозитические островки, обычно называемые гемопозитическими кластерами [16]. В этих кластерах в условиях микроокружения кроветворных клеток происходят процессы кроветворения и осуществляются регулирующие и трофические влияния на гемопоэз. Кроме гемопозитических кластеров в костном мозге содержатся клеточные ассоциации, не связанные с процессами кроветворения. Их образуют из зрелых эритроцитов не только костномозговые макрофаги, но и все виды нелимфоидных миелокариоцитов разных степеней созревания.

Таким образом, эти клеточные ассоциации, включая образующих их миелокариоциты, состоят не из созревающих кроветворных клеток, а из зрелых эритроцитов. Так же как и в ауторозетках, в этих кластерах наблюдается лизис эритроцитов всеми видами образующих их нелимфоидных миелокариоцитов: макрофагами, гранулоцитами, мегакариобластами и мегакариоцитами, эритробластами и нормобластами (см. рис.). Характерной особенностью этой разновидности костномозговых кластеров является экзоцитарный лизис эритроцитов, входящих в их состав, миелокариоцитами – эритроклазия. Поэтому

они получили название эритроклазических [3]. Образование эритроклазических кластеров лимфобластами происходит лишь при остром лимфобластном лейкозе.

Эритроклазические костномозговые кластеры присутствуют в пробах костного мозга, полученных при ортопедических операциях у практически здоровых людей. Однако значительно большие их количества наблюдаются в аспиратах костного мозга больных гематологическими заболеваниями: лейкозами [4], идиопатической тромбоцитопенической пурпурой [13], апластической анемией [14]. При различных заболеваниях эритроклазические кластеры образуют от 3–5 до 16–34% миелокариоцитов. При этом абсолютное количество кластеров с экзоцитарным лизисом эритроцитов варьирует от 58 ± 6 в мкл аспиратов костного мозга больных апластической анемией до $43\,407 \pm 6678$ в мкл при остром лимфобластном лейкозе [7].

В основе образования нелимфоидными клетками системы крови ауторозеток и эритроклазических кластеров из эритроцитов лежат иммунологические закономерности. Мембраны эритроцитов имеют сложный рецепторный аппарат, на своей поверхности они несут C1-рецептор и рецепторы для C3b, iC3b, C4b и C5a-компонентов комплемента, способные связывать иммунные комплексы, ассоциированные с C3b и C3d-фрагментами комплемента [9, 11]. Кроме того, эритроциты имеют рецепторы для Fc-фрагментов иммуноглобулинов G [11] и поэтому способны фиксировать иммунные комплексы через Fc, C3 и C1-рецепторы. Этими рецепторами эритроциты фиксируют иммунные комплексы, инфекционные агенты, ксенобиотики. К тому же мембраны эритроцитов чрезвычайно активны биологически и пассивно адсорбируют большое количество «странствующих» антигенов. Транспортная способность эритроцитов настолько велика, что их используют в качестве носителей лекарственных препаратов. Поскольку количество эритроцитов почти на три порядка больше количества лейкоцитов, они транспортируют основное

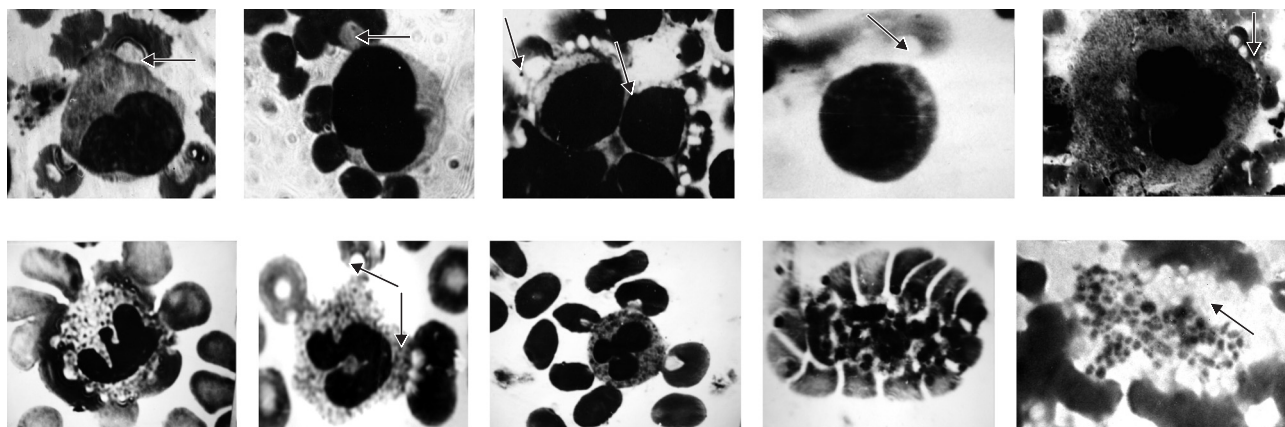


Рис. Экзоцитарный лизис эритроцитов в ауторозетках циркулирующей крови и в эритроклазических кластерах костного мозга. Верхний ряд рисунка: эритроклазические кластеры, образованные костномозговыми макрофагами (2), промиелоцитом и миелоцитом, эритробластом и мегакариобластом. Нижний ряд: ауторозетки, образованные сегментноядерным и палочкоядерным нейтрофилами, моноцитом, тромбоцитарным агрегатом, тромбоцитами. Увеличение 90×10 , окраска по Гимзе. Стрелками указаны места экзоцитарного лизиса эритроцитов нелимфоидными клетками

количество циркулирующих иммунных комплексов, связываемых клетками крови, которое приходится на эритроциты. При этом CR1 эритроцитов действует как кофактор в расщеплении компонентов комплемента C3b до iC3b и iC3b до C3c+C3d,g. Это способствует возвращению связанных эритроцитами иммунных комплексов в плазму крови в модифицированном виде и непосредственному взаимодействию иммунных комплексов с рецепторами фагоцитов. Поэтому фиксированные эритроцитами иммунные комплексы фагоцитируются быстрее нефиксированных и без поглощения самих эритроцитов. При этом связанные эритроцитами иммунные комплексы поглощаются фиксированными макрофагами печени и селезенки в 15–30 раз быстрее, чем свободные. В результате эритроцитарный механизм клиренса критически важен для безопасного удаления иммунных комплексов из циркуляции, так как эритроциты функционируют не только как челноки, доставляющие иммунные комплексы фиксированным макрофагам печени и селезенки, но и способствуют их фагоцитозу макрофагами. Таким образом, эритроцитарный механизм клиренса циркулирующих иммунных комплексов осуществляется функционированием системы комплемента, эритроцитов и фиксированных макрофагов печени и селезенки.

Наряду с механизмом клиренса циркулирующих иммунных комплексов с участием фиксированных макрофагов существует альтернативный механизм клиренса циркулирующих иммунных комплексов нелимфоидными клетками системы крови. Нелимфоидные клетки системы крови – костномозговые макрофаги, гранулоциты, моноциты и тромбоциты – имеют рецепторы к Fc-фрагментам иммуноглобулинов и рецепторы к C3b, C4b, C5b, C3a и C5a-фрагментам комплемента, и поэтому они так же, как и эритроциты, способны фиксировать иммунные комплексы [5, 7]. Таким образом, способностью связывать комплементарные структуры фрагментов иммуноглобулинов и фрагментов комплемента иммунных комплексов обладают не только эритроциты, но и остальные нелимфоидные клетки системы крови. При этом следует заметить, что специфичность рецепторов миелокариоцитов, лейкоцитов и тромбоцитов к фрагментам иммуноглобулинов и комплемента отличается от характера специфичности аналогичных рецепторов эритроцитов. Этим объясняется отсутствие конкуренции между эритроцитами и остальными нелимфоидными клетками системы крови при фиксации иммунных комплексов и возможность их фиксации не только эритроцитами, но и другими видами нелимфоидных клеток системы крови.

Взаимодействие рецепторов нелимфоидных клеток с фиксированными на эритроцитах иммуноглобулинами, фрагментами комплемента иммунных комплексов и ксеногенными антигенами приводит к активации рецепторов миелоидных миелокариоцитов, способных участвовать в цитолитических функциях. Активация нелимфоидных клеток системы крови может быть обусловлена также взаи-

модействием их рецепторов с комплементарными структурами иммунных комплексов, транспортируемых эритроцитами. Показано также, что взаимодействие макрофагов, гранулоцитов и тромбоцитов через их Fc-рецепторы для IgG и C1q-компонента комплемента с эритроцитами, транспортирующими иммунные комплексы, приводит к активации этих нелимфоидных клеток и образованию ими ауторозеток и эритроклазических кластеров. Активация тромбоцитов осуществляется также секретруемыми в кровотоки нейтрофилами медиаторами пептидной природы и дефенсином, вызывающим их агрегацию [18]. Кроме того, фактор, активирующий тромбоциты, освобождается при дегрануляции базофилов [18].

Клетки-предшественники моно- и полинуклеарных лейкоцитов обладают значительным цитотоксическим потенциалом [1], обеспеченным высоким содержанием в них литических ферментов. Миелокариоциты миелоидного ряда, начиная с промиелоцита, содержат лизосомальные и гидролитические ферменты: лизоцимы, пероксидазы и кислые фосфатазы. Вызванная контактом с эритроцитами активация гранулоцитов сопровождается повышенным образованием в них лизосом, сопряженным с биосинтезом лизосомальных ферментов. В цитолитических функциях участвуют и активируемые иммунорецепторы миелоидных клеток. Макрофаги костного мозга, гранулоциты и моноциты крови содержат набор лизосомальных и гидролитических ферментов и лизоцимы. В мегакариоцитах и молодых дифференцирующихся клетках присутствуют кислые фосфатазы, а в мегакариоцитах – лизосомы и содержащие каталазу пероксисомы. Дегрануляция гранулоцитов приводит к освобождению протеолитических ферментов и активных форм кислорода [18]. При этом через FcR макрофагов иммунные комплексы индуцируют окислительный взрыв. В результате вызванной иммунными комплексами индукции окислительного взрыва макрофаги и недифференцированные клетки-предшественники мононуклеарных и полинуклеарных лейкоцитов выделяют пероксид кислорода и другие биоокислители, создают окислительный удар и инъецируют в клетки-мишени содержимое своих лизосом [12]. Генерируемые нелимфоидными клетками активные метаболиты кислорода, и в первую очередь пероксид, синглетный кислород и его производные поступают во внеклеточное пространство, экзогенно действуют на клетки-мишени и, свободно проникая через клеточные мембраны, разрушают их. Тромбоциты при их агглютинации и активации выделяют цитотоксические свободные радикалы, кислые гидролазы, катепсины, коллагеназу и другие ферменты [15], вызывающие экзоцитарный лизис транспортируемых эритроцитами иммунных комплексов, ксеногенных агентов и цитоплазмы эритроцитов, контактирующих с тромбоцитами. Экзоцитарный лизис эритроцитов мегакариобластами и мегакариоцитами и в эритроклазических кластерах можно объяснить их одинаковыми с тромбоцитами биохимическими свойствами.

Таким образом, адгезия к эритроцитам приводит к активации нелимфоидных клеток, включению их механизмов лизиса клеток-мишеней [1, 10] и последующему экзоцитарному лизису транспортируемых эритроцитами иммунных комплексов.

Следовательно, лизис транспортируемых эритроцитами иммунных комплексов (эритроцитарный клиренс иммунных комплексов) осуществляется не только фиксированными макрофагами селезенки и купферовскими клетками печени, но и нелимфоидными клетками системы крови. На основании приведенных данных можно заключить, что образование нелимфоидными клетками ауторозеток и эритроклазических кластеров в системе крови является альтернативным путем эритроцитарного клиренса циркулирующих иммунных комплексов. Поэтому появление значительных количеств ауторозеток и эритроклазических кластеров в системе крови может свидетельствовать о циркуляции в ней значительных количеств иммунных комплексов.

Литература

1. Бахов Н.И., Александрова Л.З., Титов В.Н. Бахов Ю.Н., Насонов Е.Л. // Усп. соврем. биол. – 1987. – Т. 103. – Вып. 2 (5). – С. 281.
2. Бельченко Д.И. // Космич. биол. и авиакосмич. мед. – 1990. – Т. 24. – № 4. – Р. 58.

3. Бельченко Д.И. // Клинич. лаб. диагностика. – 1993. – № 4. – С. 9.
4. Бельченко Д.И., Кривошеина Е.Л. // Гематол. и трансфузиол. – 1999. – Т. 44. – № 5. – С. 18.
5. Бельченко Д.И. // Иммунология. – 2001. – № 1. – С. 55.
6. Бельченко Д.И. // Иммунология. – 2010. – № 2. – С. 93.
7. Бельченко Д.И., Кривошеина Е.Л., Ханина Н.Я., Смирнова Е.А., Волкова О.В. // Патол. физиол. и эксп. терапия. – 2007. – № 4. – С. 15.
8. Земсков А.М., Земсков В.М., Ворновский В.А. и др. // Усп. соврем. биол. – 2001. – Т. 121. – № 5. – С. 448.
9. Каральник Б.В. // Усп. соврем. биол. – 1992. – Т. 112. – № 1. – С. 52.
10. Манакова Т.Е., Цветаева Н.В., Левина А.А. и др. // Бюлл. эксп. биол. и мед. – 2001. – Т. 132. – № 7. – С. 30.
11. Оловникова Н.И., Николаева Т.Л. // Гематол. и трансфузиол. – 2001. – Т. 45. – № 5. – С. 37.
12. Петров Р.В., Атауллаханов Р.И. // Клеточные мембраны и иммунитет. – М.: «Высшая школа», 1991. – 144 с.
13. Смирнова Е.А., Бельченко Д.И., Кривошеина Е.Л. // Педиатрия. – 1997. – № 4. – С. 63.
14. Смирнова Е.А., Бельченко Д.И., Кривошеина Е.Л. // Педиатрия. – 2002. – № 6. – С. 11.
15. Старикова Э.А., Киселева Е.П., Фрейдлин И.С. // Усп. соврем. биол. – 2005. – Т. 125. – № 5. – С. 466.
16. Bessis M. // Rev. Hematol. – 1958. – Т. 13. – Р. 8.
17. Jandle J.H., Tomlinson A.S. // J. clin. Invest. – 1958. – Vol. 37. – № 7. – Р. 1202.
18. Theofilopoulos A.N. a. Dixon F.J. // Amer. J. Pathol. – 1980. – Vol. 100. – № 2. – Р. 531.

Таблица 1

Микрофлора слизистой оболочки пищевода

Микроорганизмы	Количество бактерий у здоровых людей в lg КОЕ/г биоптата	Дисбактериоз: количество бактерий в lg КОЕ/г биоптата
Кокковые формы:		
стафилококки	3–4	>4
стрептококки	3–4	>4
микрококки	3–4	>4
стоматоккокки	3–4	>6
Лактобациллы	3–4	>4
Грамположительные палочки:		
бациллы	0	>3
коринебактерии	3	>3
Эшерихии	3–3,5	>4
Бактероиды	3–4	>4
<i>Helicobacter pylori</i>	4–5	>4
Нейссерии	3–4	>4
Анаэробные грамотрицательные кокки (вейллонеллы)	4–5	>5
Грибы рода <i>Candida</i>	0	>4
Условнопатогенные энтеробактерии (клебсиеллы, протей)	0	>3
Псевдомонады	0	>5

Таблица 2

Микрофлора слизистой оболочки желудка (антральный отдел)

Микроорганизмы	Количество бактерий у здоровых людей в lg КОЕ/г биоптата	Дисбактериоз: количество бактерий в lg КОЕ/г биоптата
Кокковые формы:		
стафилококки	3–4	>4
стрептококки	3–4	>4
микрококки	3–4	>4
Лактобациллы	3–4	2–3
Грибы рода <i>Candida</i>	3–4	>4
Грамположительные палочки (коринебактерии, бациллы)	2–3	>3
Энтеробактерии (эшерихии, клебсиеллы)	3–4	>4
Бактероиды	3–4	>4
<i>Helicobacter pylori</i>	3–5	>4
Условно-патогенные энтеробактерии	0	>4
Псевдомонады	0	>5
Нейссерии	0	>5
Анаэробные грамположительные кокки (пептококки, пептострептококки, превотеллы)	0	>3–4
Анаэробные грамотрицательные кокки (вейллонеллы)	0	>3
Актиномицеты	0	>4

соотношение, качественный и количественный состав в микробиоценозе.

Оценка обсемененности слизистой оболочки зоогастроудоденальной зоны цитологическим методом в ее биоптатах может использоваться только для определения избыточного роста мукозной микрофлоры, так как не дает четких представлений о качественном и количественном ее соотношении.

Положительный уреазный тест в биоптатах слизистой оболочки также может свидетельствовать об избыточном росте мукозной микрофлоры, поскольку уреазу в этих условиях продуцируют не только хеликобактерии, но и стафилококки, стрептококки,

пептококки, кандиды, псевдомонады, криптококки, клебсиеллы и др.

В этой связи уместно высказать точку зрения о весьма сомнительной ценности и специфичности уреазных дыхательных тестов для диагностики заболеваний, вызываемых *Helicobacter pylori*. Не вдаваясь в ряд спорных вопросов технологических особенностей этих методик, требующих специального обсуждения на биохимическом и метаболическом уровне, следует отметить, что их создание и внедрение в практику в первые годы открытия микроорганизма базировалось на том, что этот вид бактерий является основным источником продукции уреазы в организме человека, обитает на слизистой

Таблица 3

Микрофлора слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки

Микроорганизмы	Количество бактерий у здоровых людей в lg КОЕ/г биоптата	Дисбактериоз: количество бактерий в lg КОЕ/г биоптата
Кокковая микрофлора:		
стафилококки	3–4	>4
стрептококки	5	>5
микрококки	4–5	<4
Лактобациллы	3–3,5	>4
Грибы рода <i>Candida</i>	3–4	>4
Грамположительные палочки:		
коринебактерии	4,5–5	<4
бациллы	<3	>4
Энтеробактерии (кишечная палочка)	4	>4
<i>Helicobacter pylori</i>	4–5	>5
Бактероиды	3,5–4	>4
Актиномицеты	<3	>3
Условнопатогенные энтеробактерии (энтеробактер, ацинетобактер, цитробактер, алкалигенес)	0	>3–4
Псевдомонады	0	>4
Нейссерии	0	>3
Анаэробные грамположительные кокки (пептококки, пептострептококки, превотеллы, гемеллы, аэрококки)	0	>4–5
Анаэробные грамотрицательные кокки (вейллонеллы)	0	>3
Гемофильные бактерии	0	>3
Анаэробные грамположительные палочки (порфиромонады и др.)	0	>3
Патогенные грибы (трихоспорон, торулопсис)	0	>3

оболочке пилорического отдела желудка и участках желудочной метаплазии двенадцатиперстной кишки. Мочевина, экскретируемая слизистой оболочкой желудка, расщепляется на ее поверхности уреазой хеликобактерий до аммиака и углекислого газа, которые всасываются в кровь и выделяются с выдыхаемым воздухом. По увеличению в выдыхаемом воздухе углекислого газа и паров аммиака после приема внутрь мочевины, меченной изотопом углерода, судят о наличии и степени инфицирования желудка пациента пилорическими хеликобактериями.

На кафедре микробиологии защищены 1 докторская (В.М. Червинец) и 4 кандидатские диссертации. На кафедре факультетской терапии готовится к защите докторская диссертация доц. С.Н. Базловым. Эта работа проводилась совместно с кафедрой микробиологии НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского (г. Москва).

В содружестве с кафедрой стоматологии детского возраста изучена микрофлора полости рта у здоровых детей и с гастродуоденальной патологией. По материалам исследований защищена докторская диссертация доцентом О.А. Гавриловой и идет подготовка двух кандидатских диссертации.

В настоящее время приоритетными направлениями научно-исследовательской деятельности кафедры являются следующие:

- Разработка высокоантагонистических микроорганизмов, перспективных для конструирования новых пробиотических препаратов в рамках ФЦП

«Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2007–2012 годы».

- Исследование антагонистической активности и механизмов ее реализации штаммов стартерных культур заквасок прямого внесения (ЗПВ) в рамках ФЦП программы «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития науки и техники на 2007–2012 годы».

Принципиальная схема разработки потенциального пробиотического штамма включает ряд последовательных этапов:

- 1) выделение микроорганизма нормальной микрофлоры из различных биотопов организма человека;
- 2) проведение морфологической, биохимической и генетической идентификации;
- 3) выявление возможных факторов патогенности (точнее, исключение их наличия);
- 4) изучение межмикробных взаимодействий и способности к формированию биопленок;
- 5) изучение паттернов антибактериальной активности;
- 6) депонирование пробиотического штамма в Государственной коллекции микроорганизмов нормальной микрофлоры ФГУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора и Всероссийской коллекции промышленных микроорганизмов (г. Москва) с последующим получением патента на изобретение и возможностью внедрения в производство лекарственных препаратов,

пищевых продуктов, биологически активных добавок и др.

Выделение и хранение потенциального пробиотического штамма проводится с использованием оптимальных питательных сред и условий культивирования.

Морфологическая идентификация осуществляется с использованием лабораторного микроскопа и программно-аппаратного комплекса ДиаМорф-Цито. Для биохимической идентификации используются современные идентификационные системы (Арі системы фирм bioMérieux и BBL). Генетическая идентификация выполняется для определения генетической безопасности, что является важным критерием отбора потенциального пробиотика. Работа проводится на базе ИОГен РАН (г. Москва).

Разработка потенциального пробиотика предполагает детальное изучение различных свойств микроорганизмов, в том числе наличие (точнее, отсутствие) возможных факторов патогенности (экзоферментов, экзотоксинов, R-плазмид резистентности к антибиотикам).

Исследование антагонистической активности в отношении патогенных и условно-патогенных микроорганизмов с использованием различных методик является одним из основных критериев отбора потенциальных пробиотических штаммов.

Многочисленные исследования последнего десятилетия показали, что большинство бактерий существуют в природных экосистемах в виде специфически организованных и прикрепленных к субстрату биопленок. Формирование биопленочных сообществ – одна из основных стратегий выживания бактерий не только в окружающей внешней среде, но и в организмах инфицируемых хозяев. Кроме того, бактерии действуют сообща благодаря наличию так называемого Quorum sensing – общения бактерий на «химическом» уровне вследствие продукции особых веществ – феромонов и специфических рецепторов их восприятия. Изучение коагрегации, аутоагрегации, адгезии, поверхностной гидрофобности, способности к формированию биопленок является одним из этапов, приближающих нас к выявлению бактериального Quorum sensing.

Определение пептидов, продуцируемых пробиотическими микроорганизмами и обладающими антибактериальной активностью, осуществляется с помощью хромато-масс-спектрометрического метода на жидкостном хроматографе Dionex UltiMate3000 с последующим определением антибактериального действия отдельных пептидов.

Проведение всех вышепредставленных методов исследований возможно благодаря современному оснащению бактериологической лаборатории.

После детальной разработки потенциального пробиотика проводится депонирование штамма с последующим получением патента и возможностью внедрения пробиотического штамма микроорганизма в производство лекарственных препаратов, пищевых продуктов, биологически активных добавок и др.

В плане оказания платных услуг населению в поликлинике клинико-диагностического центра (КДЦ) ТГМА проводятся бактериологические исследования: анализ кала на дисбактериоз, выделение аэробных и анаэробных микроорганизмов из исследуемого материала (кал, моча, гной, экссудат, вагинальные выделения и др.) и определение чувствительности к антибиотикам. Делаются исследования дисбактериоза кишечника как классическим бактериологическим методом, так и экспресс-методом (патент на изобретение В.М. Червинца).

Исследования проводятся с использованием европейских и мировых методов диагностики и с применением современных питательных сред и идентификационных систем.

Получены 12 справок на депонирование 12 штаммов лактобацилл в государственной коллекции микроорганизмов нормальной микрофлоры (ГКНМ) ФГУН «МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора. Проводится работа по оформлению справок по депонированию штаммов лактобацилл во Всероссийской коллекции промышленных микроорганизмов. Получены 2 патента на изобретения по способу лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, а также пародонтоза.

Научная работа по изучению генов, ответственных за антимикробную активность полученных новых штаммов лактобацилл, идет совместно с Институтом общей генетики РАН им. Н.В. Вавилова (г. Москва).

В содружестве кафедры с указанным НИИ проводятся исследования по отбору, видовой идентификации и характеристике лактобацилл из микробиоты кишечника здорового населения Центрального федерального округа. Определение штаммовой специфичности отобранных лактобацилл с использованием генетических маркеров (промоторного района F0F1 АТФ-азы, генов стрессового ответа – систем токсин-антитоксин, генов бактериоцинов). Ведется идентификация видов и штаммов, микроорганизмов наиболее часто встречающихся в кишечной микробиоте населения данного региона. Продолжается изучение пробиотических свойств этой группы штаммов. В конечном итоге будут даны рекомендации одного или нескольких штаммов в качестве нового типа пробиотиков, адаптированных к организму жителей Центрального федерального округа.

Согласно Договору о сотрудничестве между вузами Западно-Казахстанского медицинского университета (г. Актобе) и нашим ТГМА проводится совместная работа по изучению штаммов лактобацилл, представляющих интерес для создания новых пробиотиков, адаптированных к соответствующему региону.

Перспективным является проект совместного с институтом микробиологии и гигиены медицинского университета Земли Саар (Германия) изучения штаммов стафилококков, вызывающих гнойно-воспалительные заболевания, устойчивых ко многим антибиотикам, в частности к метициллину.

В бактериологической лаборатории в течение более 10 лет проводятся исследования по противомикробной активности хитозана, получаемого из хитина панцирей крабов и креветок. Определена перспективность препаратов на основе хитозана в лечении заболеваний полости рта, пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки, всего ЖКТ, а также гинекологических заболеваний и гнойно-воспалительных болезней хирургического профиля. Установлено, что хитозан в растворенном состоянии с

природным экстрактом из сибирской пихты «Абисиб» оказывает антимикробное действие не только на патогенную и условно-патогенную микрофлору, включая дрожжевые грибы рода *Candida*, но и на энтеровирусы.

Решение исследовательских задач в основном осуществляет молодая часть кафедры, возраст которой не превышает 35 лет: доц. Ю.В. Червинец, А.М. Самоукина, ст. препод. Е.С. Михайлова, асп. Е.А. Беляева, асс. М.А. Куцоля.

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: ТРИ АСПЕКТА ОДНОЙ ПРОБЛЕМЫ

*Кафедра госпитальной терапии и профессиональных заболеваний Тверской ГМА,
профессор Е.С. Мазур*

Сердечная недостаточность является закономерным исходом большинства болезней сердца, что позволяет считать ее одной из ключевых проблем современной кардиологии. На кафедре госпитальной терапии исследования в этой области начались не более пяти лет назад, однако уже принесли ряд интересных результатов. Можно выделить три направления наших исследований: ремоделирование сердца и теория однослойного спирального строения миокарда [1, 2], системное воспаление в патогенезе хронической сердечной недостаточности (ХСН) и гемодинамическое значение фибрилляции предсердий (ФП).

Ремоделирование сердца и теория однослойного строения миокарда

Теория однослойного спирального строения миокарда (ОССМ) до последнего времени была мало известна в нашей стране, возможно, в силу того, что ее положения не имели прямого выхода в клиническую практику. Однако прогресс эхокардиографических технологий актуализировал вопросы строения и функционирования сердца, следствием чего стало появление отечественных публикаций по этой проблеме [3]. Наш интерес к теории ОССМ первоначально был обусловлен невозможностью

объяснить с позиций классического трехслойного строения миокарда особенности ремоделирования сердца при изолированной систолической артериальной гипертензии (ИСАГ).

В одной из наших работ [4] было показано, что у больных ИСАГ и гипертонической болезнью (ГБ) сопоставимы уровень систолического давления ($171,9 \pm 3,3$ и $179,8 \pm 3,9$ мм рт. ст.) и толщина межжелудочковой перегородки ($1,44 \pm 0,02$ и $1,55 \pm 0,03$ см), но резко различаются уровень диастолического давления ($79,7 \pm 0,2$ против $114,8 \pm 1,9$ мм рт. ст.) и толщина задней стенки левого желудочка ($1,04 \pm 0,01$ против $1,47 \pm 0,03$ мм рт. ст., оба $p < 0,01$). Иначе говоря, повышение систолического давления ведет к развитию гипертрофии межжелудочковой перегородки (МЖП), а повышение диастолического – к гипертрофии свободной стенки левого желудочка (ССЛЖ). Объяснение этому факту дает теория ОССМ, постулирующая функциональную неоднородность различных участков сердечной мышцы.

Толчком к развитию теории ОССМ стала разработанная испанским ученым F. Torrent-Guasp методика препарирования сердца, позволяющая «развернуть» миокард желудочков в единую мышечную полосу (рис. 1).

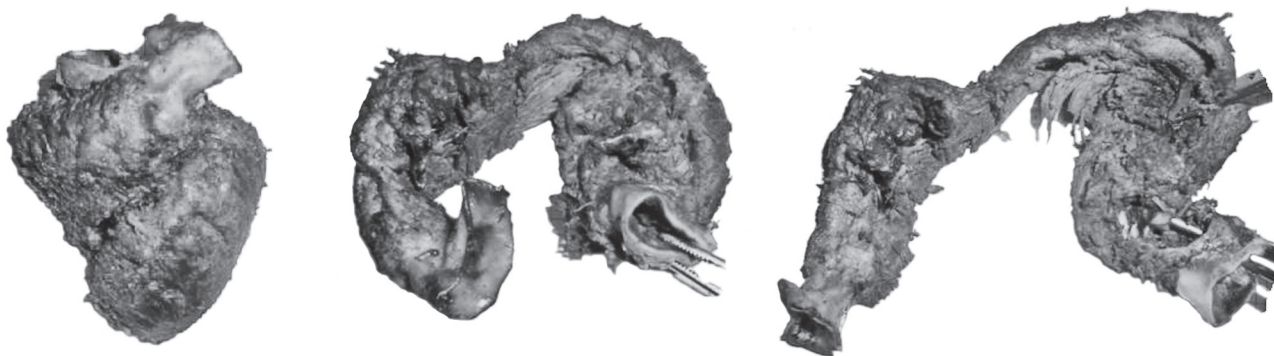


Рис. 1. «Развертывание» миокарда желудочков в единую мышечную полосу по методике F. Torrent-Guasp. Препарирование проведено участниками кружка СНО кафедры госпитальной терапии под руководством к. м. н. Н.Д. Баженова