

## МОНОЦИТ – КОМПЛЕМЕНТАРНЫЙ ИНДЕКС У БОЛЬНЫХ ДИФТЕРИЕЙ

*А.К. Полукчи*

Харьковская медицинская академия последипломного образования

---

### РЕЗЮМЕ

Обследован 141 больной с дифтерией ротоглотки. Определяли показатели моноцит-комплементарного индекса крови. Установили тесную связь моноцит-комплементарного индекса с формой, тяжестью, развитием миокардита, продолжительностью болезни.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** дифтерия, клинические формы, моноцит-комплементарный индекс

## MONOCYTE – COMPLEMENTARY INDEX IN PATIENT WITH DYPHTERIA

*A.K. Polykchi*

Kharkov medical academy of postgraduate education

---

### SUMMARY

141 Patients with diphtheria have been examined. Monocyte-complementary index of blood determined. Close relation between monocyte-complementary index and form, severity, development of myocarditis, duration of the disease have been established.

**KEYWORDS:** diphtheria, clinical forms, monocyte-complementary index

УДК 612.017.1

## МОЛЕКУЛЯРНЫЕ И КЛЕТОЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПРОТИВО-ВИРУСНОГО ИММУНИТЕТА

*Н.Н. Попов,<sup>1</sup> Е.А. Романова<sup>2</sup>*

Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина,<sup>1</sup> Институт микробиологии и иммунологии им. И.И.Мечникова АМН Украины<sup>2</sup>

---

### РЕЗЮМЕ

В статье проанализированы гуморальные и клеточные факторы противовирусной защиты организма. Рассмотрены механизмы действия ИНФ- $\alpha/\beta/\gamma$ , антител, Т-цитотоксических клеток, НК-лимфоцитов, макрофагов. Предложены подходы повышения противовирусного иммунитета.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** противовирусный иммунитет, инф- $\alpha/\beta/\gamma$ , антитела, т-цитотоксические клетки, НК-лимфоциты, макрофаги

В защите от вирусной инфекции, как и от любой другой, организм использует неспецифические факторы защиты и механизмы клеточного и гуморального иммунитета. Эти механизмы вместе обеспечивают надежную защиту организма от развития летальной инфекции.

Среди гуморальных факторов первыми в борьбу с вирусной инфекцией включаются ИНФ- $\alpha$  и ИНФ- $\beta$ , среди клеток – НК-лимфоциты и макрофаги (рис. 1). Эти факторы оказывают антивирусное действие с момента его проникновения в организм. ИНФ- $\alpha/\beta$  связываясь с собственными рецепторами инфицированных клеток (экспрессия этих молекул усиливается под влиянием

инфекции) вызывает в них активацию синтеза 2-5 синтазы (2,5-олиго-аденилат-синтазы), которая, в свою очередь, переводит эндогенную РНК-азу из неактивной в активную форму. Последняя и вызывает разрушение вирусной мРНК в клетке (рис. 2). Параллельно с этим процессом происходит активирование протеинкиназы. Активированные протеинкиназы стимулируют фосфорилирование фактора инициации синтеза белка (ФИСБ-2), в результате чего образуется неактивный комплекс ФИСБ<sub>2</sub>+ГДФ (гуанозиндифосфат), который блокирует синтез белка вирусных частиц.

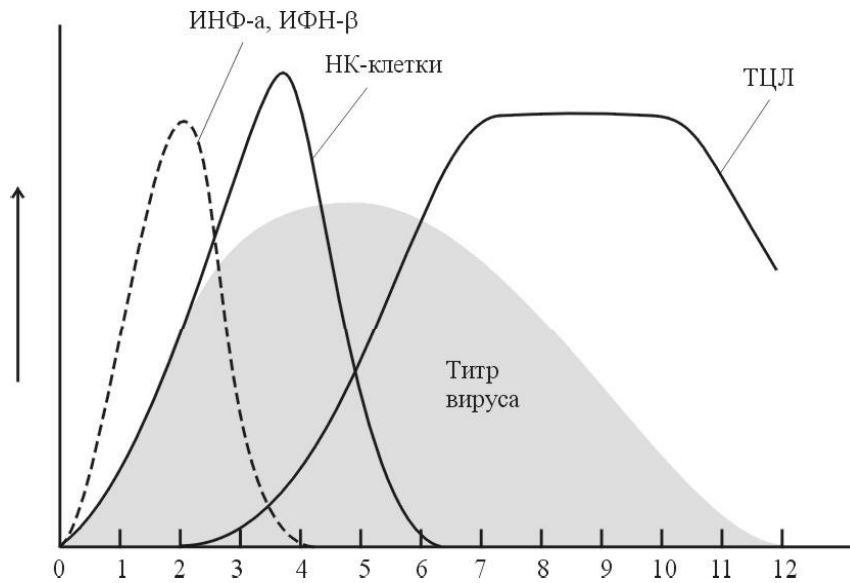


Рис. 1. Фактори, що беруть участь у противірусній захисті організму

Крім того, вплив  $\text{ИНФ-}\alpha$  та  $\text{ИНФ-}\beta$  на НК-клітки посилює їх літичну активність. Цитотоксичність НК-кліток також суттєво підвищується під впливом ІЛ-12, синтезованого активованими макрофагами. Її підвищена продукція відзначається на найранніх стадіях вірусної інфекції. Таким чином, одним із підходів посилення противірусного імунітету є призначення засобів і препаратів, здатних посилювати вироблення ендogenous інтерферону, а також препаратів інтерферонів, здатних грати замість роль, виступати як активатори вироблення ІНФ та стимулювати НК-клітки.

Специфічна захист від вірусної інфекції здійснюється механізмами гуморального та клітинного імунітету. Гуморальний імунітет вносить суттєвий внесок у захист організму тільки від інфекцій, що мають тривалий інкубаційний період. Цей тип захисних реакцій спостерігається при інфекціях, викликаних ентеровірусами (поліомієліт, Коксаки, ЕСНО) та риновірусами. Антитіла здатні виступати як основне перешкоди розповсюдження вірусу по організму в гострий період захворювання та при реінфекції. Встановлено, що антитіла здатні блокувати прикріплення вірусу до клітки (в разі взаємодії з відповідними рецепторами вірусу), перешкодити проникненню його всередину клітки (в разі взаємодії з епітопами вірусу, відповідальними за його злиття з плазматичною мембраною клітки-хазяїна), агрегувати вірусні частинки та

виступати як опсонини, що ініціює та полегшує фагоцитоз, а також через активацію системи комплементу призводить до лізису вірусних частинок.

Відомо, що антитіла не здатні проникати всередину інфікованих кліток та впливати на розвиток та розмноження віріонів всередині них. Антитіла малоєфективні у захисті організму від хронічних та повільних інфекцій. Враховуючи це, стимуляція антитілоутворення при більшості вірусних інфекцій є неоправданою, оскільки не призводить до суттєвого підвищення противірусного імунітету.

Основною формою захисту організму від вірусних інфекцій є клітинний імунітет. Головними ефекторами клітинного імунітету виступають Т-цитотоксичні клітки ( $\text{CD8}^+$ -клітки). Крім цих кліток у клітинній захисті організму беруть участь НК-клітки та макрофаги. При більшості вірусних інфекцій перші специфічні Т-кіллери з'являються на 3-4 день розвитку інфекції, а пік їх накоплення спостерігається на 7-10 день (рис. 1). Це пов'язано з тим, що процес трансформації наївних Т-цитотоксичних кліток в ефекторні Т-кіллери пов'язаний з складними метаболічними та структурно-функціональними перетвореннями. Встановлено, що трансформація наївних Т-цитотоксичних кліток в ефекторні Т-кіллери відбувається під впливом двох активуючих сигналів (рис. 3): одного, антигенного, який Т-клітка отримує від взаємодії з інфікованою кліткою, другого – у вигляді ІЛ-2, що є фактором проліферації та диференціації для

Т-клеток. Под влиянием названных стимулов происходит количественный рост клоноспецифических Т-клеток и трансформация их в эффекторные клетки. В отсутствие ИЛ-2 формирование Т-киллеров не осуществляется. Это хорошо продемонстрировано на примере конгенных линий мышей, дефектных по гену, кодирующему синтез ИЛ-2, а также мышей, дефектных по гену, кодирующему рецептор к этому интерлейкину. Как видно на рис. 3, источником ИЛ-2 могут быть активированные АГ Т-хелперы (Тн1-

клетки, CD4<sup>+</sup>), а также активированные антигеном Т-цитотоксические лимфоциты. В последнем случае образование Т-киллеров происходит под контролем аутокринного механизма. Сформированные Т-киллеры при взаимодействии с инфицированной клеткой способны как лизировать ее, так и вызывать разрушение вирусных частиц (вирусной ДНК), таким образом предотвращая распространение вируса по организму и инфицирование других клеток.

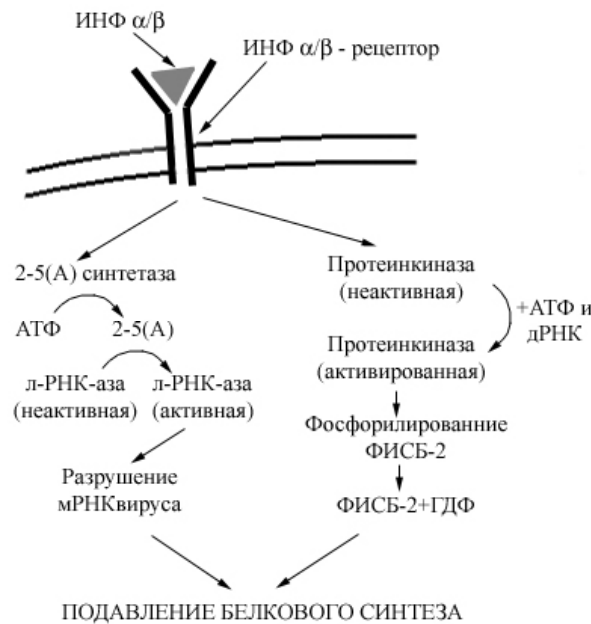


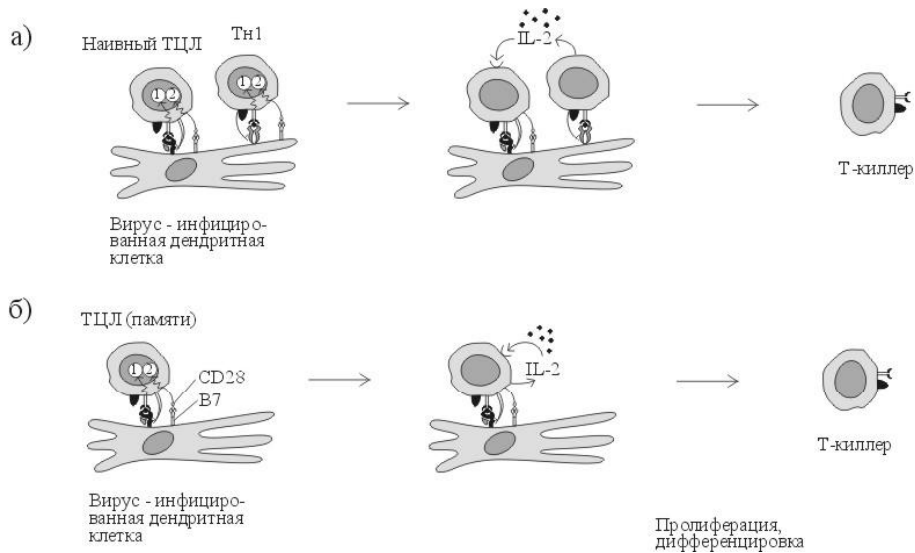
Рис. 2. Интерфероновый механизм подавления вирусной инфекции

Важную роль в подавлении вирусной инфекции играют Т-хелперы (Тн1, CD4<sup>+</sup>). Как известно, активированные Т-хелперы участвуют в формировании Т-киллеров, а также продуцируют такие цитокины как ИЛ-2, ИНФ-γ, ФНО, играющие важную роль в развитии иммунных противовирусных реакций. ИНФ-гамма, воздействуя на незараженные клетки, индуцирует их устойчивость к вирусному поражению, а также повышает вируцидную активность макрофагов. ИНФ-γ и ИЛ-2 повышают цитолитическую активность НК-клеток.

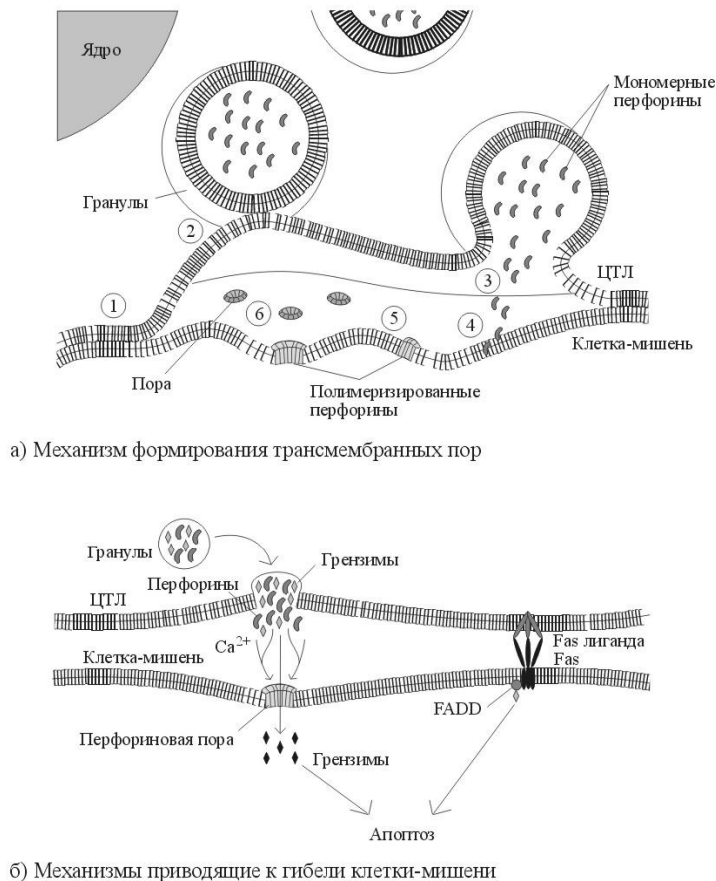
Учитывая основные закономерности развития клеточного иммунитета и формирования эффекторных Т-киллеров, а также механизмы активации НК-клеток, можно заключить, что стимуляция клеточного иммунитета и, в частности, противовирусной защиты организма может быть достигнута путем индукции эндогенного ИЛ-2, введения

препаратов ИЛ-2 либо применения ИЛ-2 в комплексе с ИНФ-γ. Как известно, при ряде вирусных инфекций продукция этих цитокинов существенно нарушена.

Если инфекционный процесс протекает на фоне существенного снижения общей иммунореактивности организма (иммунодефицита) рациональным является проведение на первом этапе или в комплексе с иммуностимулирующей терапией иммунокорректирующей терапии. В этом случае могут быть использованы препараты вилочковой железы, костного мозга и др., а также препараты, нормализующие нуклеиновый обмен, метаболизм и биоэнергетику иммунокомпетентных клеток. Без нормализации обменных процессов активация какими-либо средствами цитолитической активности Т- и НК-лимфоцитов является малоэффективной.



**Рис. 3.** Процесс формирования вирус-специфического Т-киллера.  
ТЦЛ - Т-цитотоксический лимфоцит. Тн1 - Т-лимфоцит хелпер



**Рис. 4.** Механизм цитолитического действия ЦТЛ на клетки-мишени (вирус-инфицированных клеток)

Напряженность противовирусного иммунитета во многом определяется цитолитической активностью иммунокомпетентных клеток. Механизмы цитолитического действия вирус-инфицированных клеток представляются следующим

образом (рис. 4). В месте взаимодействия Т-киллера или НК-клетки с клеткой-мишенью цитотоксические клетки посредством механизма экзоцитоза продуцируют два вида веществ: перфорины и фрагментины (грензи-

мы). Перфорины на поверхности клетки-мишени полимеризуясь, формируют трансмембранные поры диаметром 5-20 нм, через которые происходит гипергидротация клетки, что и приводит к ее гибели. Также, через образовавшиеся поры в клетку-мишень поступают фрагменты (протеиназы), которые действуя на ДНК клетки и вируса вызывают ее деградацию. Этот механизм всегда участвует в разрушении вирус-инфицированных клеток. Как показано на рисунке, гибель клеток-мишеней может быть также вызвана через индукцию в них апоптоза. Этот процесс развивается в результате взаимодействия лиганда Fas (ФНО<sub>β</sub>-мембранного) лимфоцита с Fas-рецептором клетки-мишени. Как известно, экспрессия Fas-лигандов на лимфоцитах повышается под влиянием антигенной стимуляции, а Fas-

рецепторов на зараженных клетках – под влиянием вирусной инфекции. В большинстве случаев перечисленные механизмы действуют одновременно, дополняя и усиливая друг друга, таким образом обеспечивая надежную защиту организма от инфекции и эффективную элиминацию патогенов.

Резюмируя, можно заключить, что противовирусная защита организма, многоэтапная и многокомпонентная, включает в себя как гуморальные, так и клеточные факторы. Развитие защитных реакций требует напряжения всех внутренних резервов организма, существенных структурно-функциональных и метаболических перестроек не только в лимфомиелоидном комплексе, но и в нервной и эндокринной системах, направленных на мобилизацию адаптационно-компенсаторных процессов организма.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология: Учебное пособие для студентов. Одесса. Астропринт, 1999. 604 с.
2. Клиническая иммунология: Учебник для студентов медицинских вузов // Под ред. А.В. Караулова. -М.: Мед. информ. агентство, 1999. 604 с.
3. Клиническая иммунология и аллергология. Пер. с нем. / Под ред. Л. Йегера М.: Медицина, 1990.
4. Ройт А. Основы иммунологии. -М.: Мир, 1991. 327с.
5. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. // Иммунология, 2000. №1. С. 61-64.

## МОЛЕКУЛЯРНІ ТА КЛІТИННІ МЕХАНІЗМИ ПРОТИ-ВІРУСНОГО ІМУНІТЕТУ

*М.М. Попов,<sup>1</sup> О.А. Романова<sup>2</sup>*

Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна,<sup>1</sup> Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечнікова України<sup>2</sup>

### РЕЗЮМЕ

У статті проаналізовані гуморальні і клітинні фактори противірусного захисту організму. Розглянуті механізми дії ІНФ- $\alpha/\beta/\gamma$ , антитіл, Т-цитотоксичних клітин, НК-лімфоцитів, макрофагів. Запропоновані підходи підвищення противірусного імунітету.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** противірусний імунітет, ІНФ- $\alpha/\beta/\gamma$ , антитіла, Т-цитотоксичні клітини, НК-лімфоцити, макрофагі

## MECHANISM OF MOLECULAR AND CELL-MEDIATED IMMUNITY TO VIRUSES

*N.N. Popov<sup>1</sup>, E.A. Romanova<sup>2</sup>*

V.N. Karazin Kharkiv National University,<sup>1</sup> I.I. Mechnikov's Institute of Microbiology and Immunology of Ukraine<sup>2</sup>

### SUMMARY

Mechanisms of humoral and cell-mediated immune responses to viruses were examined in this paper. Mechanisms of IFN- $\alpha/\beta/\gamma$ , antibody, cytotoxic T-lymphocytes, NK-cells, macrophages effects were considered. The methods of enhancing immunity to viruses were proposed.

**KEYWORDS:** immunity to viruses IFN- $\alpha/\beta/\gamma$ , antibody, cytotoxic T-lymphocyte, NK-cells, macrophage