

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 кофакторности, 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- $\gamma$ , ИЛ-2, ФНО- $\beta$ ; 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- $\gamma$ ) или в ДК2 (под действием ПГЕ<sub>2</sub>). Влияние плазмоцитоидных ДК на

тип Th-ответа зависит от условий их дифференцировки. В присутствии ИЛ-3+ФНО- $\alpha$  (CD40L) образуются ДК2. ИФН-1 определяет способность плазматоидных ДК вызывать Th1-дифференцировку.

### **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ДЕНДРИТНЫХ КЛЕТОК С ЦИТОТОКСИЧЕСКИМИ ЛИМФОЦИТАМИ**

Парахонский А.П.

*Кубанский медицинский университет  
Краснодар, Россия*

Цель работы – анализ механизмов взаимодействия дендритных клеток (ДК) с лимфоцитами. Представление антигенов цитотоксическим Т-клеткам осуществляется молекулами МНС I класса. Источниками антигенных пептидов (АП), представляемых ими, являются белки, синтезируемые в самой ДК, а также экзогенные белки, поглощенные путём эндоцитоза. Наивные CD8<sup>+</sup> Т-клетки в ходе иммунного ответа (ИО) могут превращаться в неполяризованные (НП) Т-лимфоциты (CD45<sup>+</sup>), секретирующие только ИЛ-2; в эффекторные цитотоксические (ЦТ) Т-клетки, которые продуцируют тот же спектр цитокинов, что и Th1- и Th2-клетки. Существует дополнительная субпопуляция цитолитических эффекторных CD8<sup>+</sup> Т-клеток, секретирующих ИФН- $\gamma$ , экспрессирующих высокие уровни перфорина и способных к немедленному лизису антигенспецифических клеток-мишеней. Миелоидные ДК способны активировать CD8<sup>+</sup> Т-клетки только после CD40-активации Т-хелперами (Th). Зрелые ДК, представляющие антигены на молекулах МНС I класса, могут сами становиться мишенями ЦТ CD8<sup>+</sup>Т-клеток; это ограничивает время жизни ДК и способствует завершению Т-клеточного ответа. Плазматоидные ДК вызывают превращение CD8<sup>+</sup>Т-клеток в супрессорные (регуляторные) клетки. Однако, вырабатываемый ими ИФН-1, способствует созреванию миелоидных ДК, повышает их резистентность к действию вирусов и способность активировать CD8<sup>+</sup>Т-клетки. В ходе инфекций возбудитель достигает вторичных лимфоидных органов вне связи с ДК, тем скорее, чем выше его доза и скорость репликации.

Установлено, что ведущую роль в активации Т-клеток на ранних стадиях инфекции играют ДК миелоидной линии. Для дифференцировки плазматоидных ДК требуется несколько дней, что делает маловероятным их участие в ранних этапах этого процесса. Однако, эти ДК за счёт продукции ИФН-1 оказывают модулирующее влияние на адаптивный ИО, стимулируют созревание миелоидных ДК, подавляют продукцию ими ИЛ-12, но при этом способствуют дифференцировке Th1-клеток. Плазматоидные ДК малочувствительны к вирус-индуцированному апоптозу. На поздних стадиях инфекции, при снижении

концентрации АП и истощении цитокинпродуцирующей способности ДК, происходит образование НП Т-клеток и центральных Т-клеток памяти. Плазматоидные ДК могут индуцировать образование регуляторных Т-клеток, необходимых для завершения ИО.

Показано, что ДК участвуют в поддержании Т-клеточной памяти: для поддержания пула CD8<sup>+</sup> и CD4<sup>+</sup> Т-клеток памяти необходимо представление специфических микробных антигенов ДК в сочетании с воздействием цитокинов ИЛ-2,-7,-15. Источником этих антигенов является низкоуровневая персистенция возбудителя. Начальный этап активации В-клеток происходит на границе Т- и В-клеточных зон вторичных лимфоидных органов. Антигенная стимуляция индуцирует их миграцию к Т-клеточным зонам. Здесь В-клетки взаимодействуют с антигенспецифическими Th. В начале ДК активируют последние, которые далее распознают антиген, представляемый им В-клетками в комплексе с МНС II класса, и активируют В-клетки путём взаимодействия CD40L/CD40. Дальнейшая дифференцировка В-клеток в антителообразующие плазмциты происходит в герминативных центрах под влиянием специализированных ДК миелоидного ряда.

Таким образом, взаимодействие ДК с цитотоксическими лимфоцитами имеет сложный двунаправленный характер. Их активацию могут осуществлять любые ДК, поскольку они не требуют костимуляторных сигналов, а для антигенпредставления - прессинг. Благодаря экспрессии ИФН-1, ИЛ-12,-15 и -18 ДК усиливают НК-цитотоксичность и продукцию ИФН- $\gamma$ . Экспрессия CD40L или ФНО- $\alpha$  индуцирует созревание ДК2. ИФН способствует развитию ДК1 и экспрессии Th1-дифференцировочного сигнала. ДК могут, как стимулировать Т-клеточный ответ, так и вызывать иммунологическую толерантность.

### **ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ СВОЙСТВ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ЧЕЛОВЕКА**

Петухов И.В.

*Казанский государственный технический университет им. А.Н. Туполева (КАИ), Казань, Россия*

В настоящее время проблема исследования свойств нервной системы и определение на их основе индивидуально-психологических особенностей личности – темперамента, является важной и актуальной задачей для множества прикладных областей, связанных с подбором персонала, оценкой профессиональной пригодности, профориентации, подготовкой высококвалифицированных кадров. Среди совокупности свойств нервной системы в качестве основных принято выделять силу, подвижность и лабильность нервной систе-