

unanaesthetized monkeys II. Osmosensitivity of functional cell types in the supraoptic nucleus and the internuclear zone. *J. Physiol.* (1973), 232, pp. 545-572.

Резюме

НЕЙРОСЕКРЕТОРНА АКТИВНІСТЬ СУПРАОПТИЧНОГО ЯДРА ПЕРЕДНЬОГО ГІПОТАЛАМУСУ КРОЛІВ ЗА ЕЛЕКТРОСТИМУЛЯЦІЇ ЗОРОВОГО АНАЛІЗАТОРА

Лавренко Г.М., Пихтєєв Д.М., Гладкій Т.В., Пономарчук В.С.

На 8 кролях породи Метелик вивчали вплив непрямой черезшкірної електро-стимуляції зорового аналізатора на нейро-секреторну активність магноцелюлярних клітин супраоптичного ядра переднього гіпоталамусу. На мікропрепаратах інтактних тварин переважали нейрони II морфо-функціонального типу, що перебувають у стадії синтезу нейросекрету. Показано, що за дії електростимуляції спостерігається перерозподіл головних морфо-функціональних типів нейронів. Відзначено збільшення змісту клітин I й III типів, відповідно у стадіях спокою після виведення секрету й накопичення, що вказує на активацію процесів звільнення нейросекрету і його акумуляції. Виразність реакції нервової тканини однакова при силі стимулюючого струму 100 мкА й 300 мкА.

56

Summary

NEUROSECRETORY ACTIVITY OF MAGNOCELLULAR NUCLEUS OF ANTERIOR HYPOTHALAMUS BY ELECTROSTIMULATION OF THE OPTICAL ANALYZER

Lavrenko A.N., Pykhtyeyev D.M., Gladkiy T.V., Ponomarchuk V.S.

The influence of indirect through-skin electrostimulation (different doses) of the optical analyser on neurosecretory activity of anterior hypothalamus magnocellular nucleus was studied during chronic experiment. The study was carried out on rabbits. Five morphological types of neurons was exposed in the supraoptical nucleus of control animal group: I type- phase of rest after neurosecret leading, II- phase of synthesis, III- phase of accumulation, IV – leading phase, V – phase of degeneration, but neurons of II types was prevailed (51%).

The indirect electrostimulation of the optical analyser provokes quantitative changes of keeping same neurons types. The number of I and III types neurons increases (on 20% and 7%) . The kind of changes is indicative of electrostimulation activation influence on neurosecret leading and accumulation. Expression of nervous tissue reaction was identical under different doses (100 mkA and 300 mkA) of afferent electrostimulation .

УДК 616.31- 002:612.112.2

МЕХАНИЗМЫ ХЕМОТАКСИСА ЛЕЙКОЦИТОВ ПРИ ВОСПАЛЕНИИ

Гоженко А.И., Бабий В.П., Котюжинская С.Г., Картавенко Н.П.

Одесский государственный медицинский университет

Впервые поступила в редакцию 07.05.2006 г. Рекомендована к печати на заседании ученого совета НИИ медицины транспорта, протокол № 5 от 30.06.2006 г.

В настоящее время имеется огромное количество данных относительно эндогенной регуляции неспецифических факторов защиты, в частности, лейкоцитов как в физиологических реакциях, так и при патологии. Ключевую роль в мобилизации этой регуляции в ответ на повреждающее действие патогенных агентов играют хемокины, которым свойственны как центральные, так и периферичес-

кие эффекты относительно влияния на механизмы неспецифической защиты организма.

Согласно современным представлениям направленная миграция лейкоцитов (хемотаксис) в ткани на участках инфицирования и воспаления регулируется хемотаксическими цитокинами-хемокинами, секретирруемыми различными клетками

(моноцитами, макрофагами, нейтрофилами, Т-лимфоцитами, активированными эндотелиальными и мышечными клетками) в ответ на воспалительные стимулы [1-3]. Причем известно, что направленное движение клетки определяется градиентом концентрации хемоаттрактанта. На сегодняшний день, выделяют две группы хемоаттрактантов – эндогенные (производные медиаторных систем плазмы: калликреин, фрагменты системы комплемента C_{3a} , C_{5a} , $C_{5,6,7}$, активатор пламиногена, фибринопептид-В; производные иммуноглобулинов IgG: коллаген, лейкоэргезин; производные клеток: цитокины – лимфокины, монокины; биологически активные вещества - простагландины, гистамин, лейкотриены) и экзогенные (продукты микроорганизмов, а также продукты разрушения белка бактерий, содержащие N-формилметионин) [4–6].

С момента открытия, около 25 лет назад, первого хемокина до настоящего времени уже выявлено 44 хемокина и 19 рецепторов к ним и процесс идентификации новых молекул все еще продолжается.

Хемокины – группа небольших по молекулярной массе белков от 8 до 12 кДа, регулирующих процессы активации миграции клеток в очаг воспаления. Продукция хемокинов характеризуется как индуцибельностью – хемокины вовлечены в процессы воспаления (эотаксин, MIP-1,2, MCP, RANTES), так и конститутивностью - хемокины, вовлеченные в процессы престоимости – MIP3 [7, 8]. Причем, наряду с «управлением» миграции эти белки могут функционировать как ангиогенные и ангиостатические факторы (MIP-1 α , MCP-2;3 и ИЛ-8, эотаксин), а также как фактор пролиферации клеток (MIP-3, MIP-1 α MCP-1 [9, 10].

В зависимости от расположения первых двух цистеиновых остатков в N-концевом домене молекулы хемокина их разделяют на 4 семейства: CXС – два цистеиновых остатка разделены одной аминокислотой (α -хемокины), CC – два цистеиновых остатка находятся рядом (β -хемокины); C – первый и третий цистеиновые остатки отсутствуют (γ -хемокины), CX₃C – между двумя цистеинами располо-

жены 3 аминокислоты (δ -хемокины). Действие хемокинов на клетки-мишени характеризуются избирательностью. Так, CXС-хемокины, в том числе ИЛ-8 действуют на нейтрофильные гранулоциты, тогда как CC-хемокины служат хемоаттрактантами для моноцитов, C-хемокины для Т-лимфоцитов, а CX₃C – моноцитов и Т-лимфоцитов [9, 11–13].

В настоящее время механизм распознавания хемокинов чаще всего ассоциируется с молекулярной рецепцией, которая заключается в специфическом взаимодействии рецептора плазматической мембраны лейкоцита со стимулирующими агентами (лигандами). Необходимо отметить, что именно такое связывание активирует целенаправленную миграцию клеток, а также их двигательный аппарат. Показано, что при связывании хемоаттрактантов с рецепторами происходит активация клеток, в частности нейтрофилов, которая сопровождается метаболическим взрывом (активация потребления кислорода, гликолиза) и секрецией во внеклеточную среду ферментов [14,15]. Существенная (регулирующая) роль при этом принадлежит циклическим нуклеотидам. Установлено, что цАМФ подавляет, а цГМФ стимулирует хемотаксис лейкоцитов [16].

Показано, что мембранные рецепторы относятся по своей структуре к большому классу G-белок-сопряженных рецепторов. Рецепторы хемокинов обозначают соответственно типу хемокинов. На сегодня идентифицировано следующее количество рецепторов: 5 – CXCR(1-5), 11 – CCR(1-11), 1 – XCR и 1 – CX₃C [3,10].

Согласно общепринятым представлениям, основными эффекторными клетками многих инфекционных заболеваний и воспалительных процессов в периферической крови человека являются полиморфноядерные лейкоциты. Впервые, в 1987-1988 гг., как фактор активирующий нейтрофилы и вызывающий их хемотаксис, был выделен и описан хемокин – интерлейкин-8 (ИЛ-8) [17]. Позже, рецепторы для ИЛ-8 были обнаружены не только на нейтрофилах, но и Т-лимфоцитах, а также на трансформированных клетках миеломоноцитарного происхождения HL-60 [8].

Установлено, что ИЛ-8 способствует стимуляции как хемотаксиса лейкоцитов, так и их адгезии, а по некоторым данным усиливает дегрануляцию и экзоцитоз [18,19]. Было отмечено, что при связывании ИЛ-8 с соответствующими рецепторами на плазматической мембране нейтрофилов включаются противоположные пути внутриклеточной сигнализации [20].

Так, например, связывание через рецепторы CXCR1 приводит к высвобождению Ca^{2+} из внутриклеточных депо лейкоцита, активации фосфолипазы D, в результате чего происходит дегрануляция клеток, а через рецепторы CXCR2 – усиливается мобилизация Ca^{2+} из внеклеточной среды, что приводит к повышению двигательной активности лейкоцита [17].

Интересным представляется факт регуляции активности рецепторов CXCR1 и CXCR2 гранулоцитов для их лиганда ИЛ-8. Так, выявлено, что CXCR1 медленно подвергается деградации и медленно рециклирует на мембране лейкоцита, а CXCR2 – быстро деградирует и быстро экспрессирует на мембране [10,20]. Такое влияние ИЛ-8 на работу этих типов рецепторов, как предполагают авторы, позволяет отвечать на хемокин как мгновенно – через CXCR2, так и пролонгировано – через CXCR1, что особенно важно на ранних и поздних этапах развития воспалительных процессов.

Чувствительность рецепторов к действию хемокинов может зависеть также от стадии дифференцировки клетки и ее состояния. Так, например, Т-лимфоциты экспрессируют рецепторы к хемокинам RANTES, MIP-1 α , MIP-1 β , при этом покоящиеся Т-клетки начинают мигрировать только под влиянием RANTES, а активированные лимфоциты отвечают на стимуляцию тремя выше названными хемокинами [21,22].

В исследованиях с применением рекомбинантного человеческого ИЛ-8 отмечали усиление хемотаксиса нейтрофилов по градиенту концентрации ИЛ-8 и данный эффект оказался дозозависимым [23]. Предварительная обработка нейтрофилов ИЛ-8 также усиливала хемотаксис, индуцированный хемотаксическим пептидом бактерий ФМЛФ (формил-L-метио-

нин-лейцин-L-фенилаланин), при этом максимальный стимулирующий эффект отмечен при использовании достаточно малой концентрации ИЛ-8 (100 нг/мл) [24]. Установлено также, что ИЛ-8 способен стимулировать функциональную активность фагоцитирующих клеток *in vitro* на 50-100% и более у здоровых людей [25]. Как полагают авторы, создание препарата на основе ИЛ-8 даст возможность с высокой степенью эффективности корригировать нарушения двигательной и функциональной активности фагоцитирующих клеток при острых и хронических воспалительных, инфекционных и вирусных процессах.

Существенное повышение эмиграции эозинофилов *in vitro*, а также *in vivo*, у мышей в перитонеальную полость отмечали, используя такие хемоаттрактанты как ФМЛФ и лейкотриен B_4 в дозах $5 \cdot 10^{-8}$ моль и 10^{-8} моль соответственно [26]. Причем, этот процесс был связан с активацией растворимой гуанилатциклазы и синтезом цГМФ. Применение ингибитора цГМФ-дибутирола цГМФ (1мМ) приводило к подавлению не только эмиграции эозинофилов, но также и их двигательной активности. Необходимо отметить, что при аллергическом воспалении, в качестве хемоаттрактанта может служить гистамин, высвобождающийся из активированных тучных клеток. Показано, что действуя на H_1 -рецепторы гистамин способен усиливать хемотаксис ПЯЛ, а действуя на H_2 -рецепторы – угнетать [27].

Стимулируют хемотаксис, а также передвижение лейкоцитов, некоторые ЛПС микробных оболочек [28]. Так, полисахариды, выделенные из состава *Saccharomyces cerevisiae* привлекали нейтрофилы и макрофаги и напрямую связывали лейкоцитарный рецептор комплемента C3, что делает их продукт зимозан, а также препараты из данных микробов, в частности, пропермил, стимуляторами фагоцитоза и активаторами фагоцитов [29].

Пептиды некоторых микроорганизмов, содержащие аминокислоту N-формилметионин и их синтетические аналоги также стимулируют хемотаксис благодаря наличию у лейкоцитов рецептора к данной

аминокислоте, что имеет место при ряде инфекционных воспалений [27]. Так, полученный из парафинов нефти микробный белок «паприн», используемый в качестве кормовой добавки для сельскохозяйственных животных при попадании через дыхательные пути в организм человека способен провоцировать аллергические реакции.

Известна существенная роль системы комплемента в явлениях хемотаксиса лейкоцитов. Было установлено, что на нейтрофилах, эозинофилах и макрофагах присутствуют комплемент-чувствительные рецепторы для фрагментов C_{1-4} , кроме C_2 , рецепторы которого представлены на лимфоцитах [30]. По данным автора лизосомы лейкоцитов тоже обладают хемотактической активностью с присутствием комплементу эффектом освобождение которого усиливается цитохалазином [4]. Был обнаружен лизосомальный фермент, связанный с продуктами расщепления фрагмента C_5 . Таким образом, сами лейкоциты также могут стимулировать хемотаксис путем активации комплемента.

Ряд исследований свидетельствуют о том, что хемотактическими свойствами (по отношению к нейтрофилам, лейкоцитам и эозинофилам) обладает сыворотка крови [31,32]. Эти свойства зависят от двух ферментов: калликреина и активатора пламиногена. Так, показано, что при исключении из плазмы прекалликреина наблюдаются не только нарушения коагуляции и фибринолиза, но и хемотаксиса лейкоцитов. Интересным представляется сообщение о том, что в плазме крови человека содержится фракция, ингибирующая эмиграцию нейтрофилов и мононуклеарных макрофагов [33]. Кроме того, исследованы и другие ингибиторы хемотаксиса, как например, кортикоидные гормоны (гидрокортизон, преднизолон), колхицин, цитохалазин Б [15,16,34]. При этом, было отмечено, что колхицин и цитохалазин Б в дозе 0,2 мкг/кг способны подавлять как хемотаксис, так и подвижность лейкоцитов, что связано, по мнению авторов, с нарушением функции их сократительных белков.

Показана значительная роль сократительных белков ПЯЛ в передвижении

лейкоцитов, которые представлены актин-миозиновым комплексом, а также внутриклеточная передача сигнала, контролирующая хемотаксис и локомоцию нейтрофилов и других клеток [35].

Обнаружено, что хемоаттрактанты связываются с рецепторами расположенных на мембране ПЯЛ, имеющими семь трансмембранных спиралей. Эти рецепторы в свою очередь активируют G белки класса G_1 . В дальнейшей передаче внутриклеточного сигнала участвует фосфолипаза $C\beta$, фосфоинозитид 3-киназа (PI3), а также белки содержащие РН-домен и белки семейства Rho. При этом происходит фосфорилирование миозина и полимеризация актина на стороне образования псевдоподий лейкоцита [35,36]. Более того, было обнаружено, что образование псевдоподий в точности совпадает по времени с увеличением количества полимеризованного актина. С другой стороны, ингибирование полимеризации актина, делает хемотаксис невозможным [37].

Исследования *in vitro*, а также эксперименты с нейтрофилами в суспензии показали, что нейтрофилы при стимуляции каждые 8 секунд изменяют форму путем вытягивания и втягивания псевдоподий, причем каждые 45-60 секунд мигрирующей нейтрофил прерывает движение, чтобы возобновить его иногда в другом направлении [36]. Это происходит в результате реполяризации клетки и, как полагают авторы, необходимо для выбора правильного направления движения. Таким образом, миграция нейтрофилов контролируется двумя собственными механизмами, обеспечивающими полную реакцию клеток на стимулы.

Получены данные о том, что активация хемотаксиса и локомоции нейтрофилов происходит при стимуляции тромбоцитами активирующим фактором. При этом выявлено, что механизм действия клеток опосредуется активацией тирозинкиназных рецепторов [37].

Отмечено, что наиболее активным из хемоаттрактантов остается трансформирующий фактор роста - β (ТФР - β), который способен активировать нейтрофилы уже в фемтомолярных концентрациях [22]. При этом ТФР- β связывается с серинки-

назными рецепторами, что приводит к формированию внутриклеточных белков Smads и передвижению клеток.

Установлено, что «классические» хемоаттрактанты (N-формилпептиды бактериальных белков, фактор активации тромбоцитов, лейкотриен В₄, фрагмент компонента C_{5a} (анафилотоксин); хемокины, синтезируемые в различных тканях (ИЛ-8, MIP-1β, MIP) действуют на лейкоциты посредством рецепторов, называемые серпентиновые и сопряженные с G-белками, участвующими в передаче сигнала от рецепторов внутрь на сократительный аппарат клетки [4,22].

Есть данные о том, что хемотаксис ПЯЛ регулируется протеинкиназами Cδ и Cξ. Было установлено, что протеинкиназа Cδ переносится на мембрану нейтрофилов через 45 сек после стимуляции клеток N-формилметионином, что совпадает по времени с поляризацией клетки, напротив, протеинкиназа Cξ контролирует полимеризацию актина в течение 10 сек после стимуляции нейтрофилов [38]. Вероятнее всего, что протеинкиназа Cδ участвует непосредственно в выборе направления движения клетки. При этом, показано, что блокирование повышения внутриклеточной концентрации Ca²⁺, не оказывает влияния на хемотаксис лейкоцитов, что, по утверждению авторов, указывает на Ca²⁺-независимые новые или нетипичные протеинкиназы C, регулирующие хемотаксис лейкоцитов. Показано, что серпентиновые рецепторы для перечисленных выше хемоаттрактантов, активируют P13-киназу γ, которая экспрессируется в цитозоле гемопозитических клеток [39]. С целью выяснения значения этого фермента в хемотаксисе и функционировании нейтрофилов были выведены мыши, лишённые гена P13-киназы γ [40]. Было установлено, что в нейтрофилах этих мышей «значительно подавлялся хемотаксис на стимуляцию хемоаттрактантами, а также окислительный взрыв после добавления N-формилпептида. Нейтрофилы полимеризовали меньше актина и слабее прилипали к фибронектину по сравнению с клетками дикого типа. И, самое важное, способность нейтрофилов и макрофагов к хемотаксису оказалась значительно сни-

жена после удаления P13-киназы γ, что, безусловно, демонстрирует ключевую роль P13-киназы γ в способности фагоцитирующих клеток к движению.

Передача сигнала к актину при хемотаксисе ПЯЛ осуществляется Rho-белками, которые способны стабилизировать филаменты актина, вызывая фосфорилирование белка кофилина [41]. Установлено также, что во время хемотаксиса ПЯЛ Rho-белки регулируют фосфорилирование моторного белка-миозина, который располагается в ламеллоподиях нейтрофилов и отсутствует в филоподиях. Показано, что стимуляция нейтрофилов приводит к фосфорилированию легких цепей миозина [36]. Так, после стимуляции лейкотриеном В₄ происходит фосфорилирование и стимуляция актин-зависимой АТ-Фазной активности миозина и актин-миозиновое сокращение, а применяемые миозиновые ингибиторы предотвращали трансэмиграцию ПЯЛ через эндотелиальные клетки после стимуляции хемоаттрактантами, что вероятнее всего, по мнению авторов, указывает на участие миозина в регуляции эмиграции клеток.

Недавно была установлена молекулярная связь между Rho-белком и запуском полимеризации актина в тромбоцитах и нейтрофилах человека. Это комплекс из 7-ми белков, гомологичных актину – Arp 2/3 (actin-related proteins 2 and 3) [42]. Показано, что Arp 2/3 способен стягивать единичные актиновые филаменты и пучки, что приводит к образованию «кустистых» сетей этих филаментов и, таким образом, усилению движения клеток.

Таким образом, движение лейкоцитов состоит из ряда последовательных действий посредством влияния хемокинов. Целенаправленное изучение молекулярных механизмов локомоции лейкоцитов, поиск и создание препаратов на основе хемокинов, способных влиять на миграцию клеток в условиях повреждения, на наш взгляд, является перспективным направлением современной медицины.

Литература

1. Gross V., Andreesen R., Leser H. et al. Interleukin-8 and neutrophil activation in acute pancreatitis // Clin. Invest. – 1992. - V. 101 - P. 787–795

2. Нестерова И.В., Колесникова Г.Н. Цитокиновая регуляция и функционирующая система нейтрофильных гранулоцитов // Гематология и трансфузиология. - 1999. - Т. 44, №2. - С. 43–47
3. Libby P. Inflammation in atherosclerosis // Nature. - 2002. - V. 420. - P. 868–874
4. Panaro M.A., Mitolo V. Cellular response to FMLP challenging a mini-review // Immunopharmacol. Immunotoxicol. - 1999. - V. 21. - P. 397 – 419.
5. Козлов И.Г., Сайгитов Р.Т., Митяева С.А. и др. Миграционная активность in vitro нейтрофилов периферической крови человека в норме и при иммунопатологии // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии.- 2002.- №4. - С. 43–47
6. Бережная Н.М. Сложности интерпретации цитокиновой регуляции при патологии(астма, рак, дерматиты) // Аллергия и иммунология.-2004. - Т. 5, №3, С. 368–369
7. Ковальчук Л.В., Сайгитов Р.Т. Хемокиновое семейство цитокинов, регулирующих миграцию лейкоцитов // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. - 2000. - №1. - С. 90–94
8. Dantzer R. Cytokine – induced sickness behavior: mechanisms and implication // Ann. N. J. Acad. Sci. - 2001. -V. 933. - P. 222–234
9. Grimm M.C., Ben-Barush A., Taub D.D. et al. Opiates transdeactivate chemokine receptors: delta and mu opiate receptors-mediated cheterologous desensitization // J.Exp. Med. - 1998. - V. 188, №2. – P. 317–325
10. Красникова Т.Л., Арефьева Т.И., Кухтина Н.Б. Хемокины, рецепторы хемокинов и атерогенез // Успехи современной биологии. - 2003. - Т. 123, №5. - С. 506–514
11. Mach F. Differential expression of three T-lymphocyte – activating CXC chemokines by human atheroma – associated cells // J. Clin. Invest. – 1999. - V.104.- P.1041–1050
12. Matsunaga T., Usui S.; Ukai S. et al. Activation of macrophages and neutrophils by an endothelium growth suppressing factor // Biosci. Biothechnol. Biochem. -1999. - V. 63, № 7. - P. 1228 – 1237
13. Нагорнев В.А., Васканьяц А.Н. Атерогенез как иммуновоспалительный процесс // Вестник РАМН. -2004. - №7. - С. 3–10
14. Глоба А.Г., Демидов В.С., Земляной А.Б. и др. Респираторный ответ нейтрофилов при хирургической инфекции и связь с плазмомембранным синтезом АТР // Вестник РАМН. - 2002. - №8. - С. 13–19
15. Павленко В.В., Ягода А.В. Липоксигеназные метаболиты арахидоновой кислоты при язвенном колите// Иммунология. - 2002. - Т. 23,№4. - С. 220–224
16. Van Uffelen B.E., Van der Zee J., De Koster B.M. et al. Sodium azide enhances neutrophil migration and exocytosis involvement of nitric oxide, cyclic GMP and calcium // Life Sci. – 1998. - V. 63, №8. – P.645 –657
17. Катанаев В.Л. Внутриклеточная передача сигнала при хемотаксисе нейтрофилов (обзор) // Биохимия. - 2001. - Т.66, Вып.4 – С.437–456
18. Kovalchuk L.V., Kozlov L.G., Saygitov R.T. Functional activity and apoptosis of peripheral blood neutrophils in acute severe asthma // Rus.J. Immunol - 2000. - V.55. - P. 471–477
19. Ordonez C.L., Shaughnessi T.E., Matthau M.A. et al. Increased neutrophil numbers and IL-8 levels in airway secretions in acute severe asthma: clinical and biologic significance // Am. J. Respir. Crit Care Med -2000. - V. 161. -P. 1185–1190
20. Bittleman D.B., Erger R.A., Kasale T.B. Cytokines induce selective granulocytes chemotactic responses // Inflamm. Res. – 1996. - V. 45.-P. 89–95
21. Bacon K.B., Premack B.A., Gardner P., Schall T.J. Activation of dual T cell signaling pathways by the chemokine RANTES // Science . - 1995. - V. 269. - P. 1727–1730
22. Саидов М.З., Насонова В.А., Османов А. О. и др. Иммуногистохимическое изучение клеток воспалительного инфильтрата при дерматите // Иммуно-

- логия. - 2002. - Т.23, №3. - С.147–152
23. Libby P., Mitchell R.N. Cytocines score a knockout // *Circulation*. - 1997. - V.95. - P.551–552
24. Барсуков А.А., Годков М.А., Земсков В.М. и др. Роль праймированных нейтрофилов в повреждении паренхиматозных органов и развитии воспалительной патологии // *Успехи современной биологии*. - 2004. - Т.124.№6. - С.542–554
25. Becker S., Quay J., Soukup J. Cytokine (tumor necrosis factor, Il-6 and Il-8) production by respiratory syncytial virus infected human alveolar macrophages // *Immunol*. - 1994. - V.147. - P. 4307–4312
26. Zanardo R.C., Costa E., Ferreira H.H et al. Pharmacological and immunohistochemical evidence for a functional nitric oxide synthase system in rat peritoneal eosinophils // *Proc. Natl.Acad. Sci. USA*. - 1997. - V.94,№25. - P.14111–14114
27. Johnston S.L. Viruses and asthma // *Allergy*. - 1998. - V.53. - P.922–932
28. Лобанов В.В. Роль полисахарида при воздействии комплемента на грамотрицательные бактерии // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. - 2004. - №5. - С.114–118
29. Albert V.J., Quardi F., Bhuyian N.A. et al. Phagocytosis of *Saccharomyces cerevisiae* by human polymorphonuclear leucocytes and macrophages // *Clin. Diagn. Lab. Immunol*. - 1999. -V.6. - P.276–278
30. Riordan S.V., McEver C.J., Wakefield et al. Local and systemic complement activity in small intestinal bacterialovergrowth // *Dig.Dis.Sci*. -1997. - V.42. - P.1128–1136
31. Антоняк Г.Л. Роль протеолитических ферментов в функциональной активности нейтрофилов//*Успехи современной биологии и медицины*. -1999. - Т.119,№5. - С.476–486
32. Maeda H., Wu J., Okamoto T. et al. Kallikrein-kinin on infection and cancer // *Immunopharm*.- 1999. - V.43, № 2-3. - P.115–128
33. Bozza M., Satoshar A.R., Lin G. et al Targeted disruption of migration inhibitory factor gene reveal its critical role in sepsis // *Exp. Med*. -1999. - V. 189, №2. - P.341–346
34. Галкин А.А., Туманов В.А., Тимин Е.Н., Корелин А.А. Действие активаторов на подвижность нейтрофилов // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. -1997. -Т. 124, № 1. – С.409–412
35. Hirsch E., Katanaev V.L., Garlanda C. et al. Central role G-protein coupled phosphoinositide 3-kinase in inflammation // *Science*.-2000.-V.287.-P. 1049–1053
36. Хапчаев А.Ю., Крымский М.А., Сидорова М.В. и др. Новые фосфоспецифические антитела для анализа фосфорилирования белковых продуктов генетического локуса киназы легких цепей миозина (обзор) // *Биохимия*. - 2001. -Т.69,№7. – С. 968–981
37. Левицкий Д.Н. Актмиозиновые системы биологической подвижности (обзор) // *Биохимия*. -2004. - Т.69, вып.11. – С. 1447–1463
38. Kent J.D., Sergeant S., Burns D.J. et al. Identification and regulation of proteinkinase C-delta in human neutrophils // *J. Immunol*. -1996. - V. 157. - P.4641–4647
39. Li Z., Jiang H., Xie W. et al. Role of PLC-beta-2 and beta-3 and PI3k-gamma in chemoattractant-mediated signal transduction // *Science*,2000. -V.287. - P.1046–1049
40. Sasaki T., Trie-Sasaki J., Jones R.G. et al. Function of PI3k-gamma in thymocyte development, T-cells activation and neutrophil migration // *Science*.2000. - V.287. - P.1040–1046
41. Reif K., Cantrell D.A. Networking Rho family GTPases in neutrophils // *Immunity*. -1998. -V.8. -P.395–401
42. Clancy R.M., Leszczynska-Piziak J., Amin A. et al. Nitric oxide ADP-ribosylates actin in assotiation with the inhibition of cytoskeletal assembly neutrophils // *J. Leucoc. Biol*. -1995. - V.58. - P.196–202.

Резюме

**МЕХАНІЗМИ ХЕМОТАКСИСУ
ЛЕЙКОЦИТІВ ПРИ ЗАПАЛЕННІ**

*Гоженко А.І., Бабий В.П., Котюжинська
С.Г., Картавенко Н.П.*

Проведений огляд літератури по механізмах хемотаксису лейкоцитів при запальовальних процесах. Дана повна характеристика хемотаксичних речовин та цитокінів-хемокинів, які активують рух лейкоцитів та їх еміграцію в тканини. Показаний процес руху лейкоцита – локомоції, пов'язаний з функцією актин-міозинового комплексу та опосередований спеціальними білками.

Summary

**CHEMOTAXIS OF LEUKOCYTES BY
INFLAMMATION**

*Gozhenko A.I., Babiy V.P., Kotjuzhinskaya
S.G., Kartavenko N.P.*

In the paper the literature review by mechanisms chemotaxis of the leukocytes in inflammatory processes has been done. A description of chemotaxis substances and cytokine-chemokin, activating motion of leukocytes and their emigration in tissues. The processes of leukocytes motion-locomotion are connected with function of actin-myosin complex and stipulated by special proteins has been represented.

УДК 616.61-099:546.4/5-085.322

**ЛІКАРСЬКІ ВЛАСТИВОСТІ ДІЇ ВІТА-МЕЛАТОНІНУ НА НИРКИ ПРИ
ІНТОКСИКАЦІЇ СОЛЯМИ ВАЖКИХ МЕТАЛІВ**

Пішак В.П., Висоцька В.Г., Магальяс В.М., Чала К.М., Булик Р.Є.

*Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці,
Кафедра медичної біології, генетики та гістології*

Впервые поступила в редакцию 17.04.2006 г. Рекомендована к печати на заседании ученого совета НИИ медицины транспорта, протокол № 5 от 30.06.2006 г.

Вступ

Останнім часом стан здоров'я населення України значно погіршується внаслідок впливу різноманітних ендогенних та екзогенних чинників. Дана проблема зокрема пов'язана зі зростаючими темпами індустріалізації, технологічним прогресом, а також постійним психоемоційним навантаженням та стресовими ситуаціями.

У відповідь на стресові чинники адаптаційно-компенсаторні механізми організму починають функціонувати на якісно вищому рівні, щоб стабілізувати основні гомеостатичні параметри [2].

Впродовж останніх десятиліть все більшої актуальності набуває вивчення біологічних ритмів [5], як обов'язкових компонентів живих систем.

До ендогенних регуляторів біоритмів належить шишкоподібна залоза. Серед біологічно активних речовин, що синтезуються залозою, провідну роль відіграє гормон віта-мелатонін, який виявляє значну антистресову, імуномодулювальну дію, полегшує адаптацію при зміні кліматичних

умов, впливає на синхронізацію коливальних процесів в організмі, пероксидне окиснення ліпідів, має антиоксидантний, антигонадотропний та онкостатичний ефекти [1, 4]. У ряді експериментів було виявлено також його вплив на моторику шлунково-кишкового тракту та позитивний ефект віта-мелатоніну при лікуванні ішемічної хвороби серця, артеріальної гіпертензії.

Рецептори до цього гормону присутні практично на всіх внутрішніх органах [6]. Проте досі мало вивчений його вплив на функції нирок [7], яким належить вагоме місце у забезпеченні динамічної рівноваги організму. Ниркам, як і іншим біологічним системам, притаманна чітка циркадіанна періодичність.

У джерелах літератури недостатньо висвітлені дані щодо значення віта-мелатоніну у хроноорганізації ренальних функцій [10].

Мета

З'ясувати вплив віта-мелатоніну на іонорегулювальну функцію нирок за умов