

# ЦИТОКИНЫ И Воспаление

Cytokines & Inflammation

Том 11, № 4, 2012

## Активаторы Th1-цитокинов из ламинарий

Пептидные иммуномодуляторы

Депрессия и воспаление при инфаркте миокарда

Эффекты ядерных испытаний:  
последствия у второго поколения женщин

Иммунный статус при ожирении

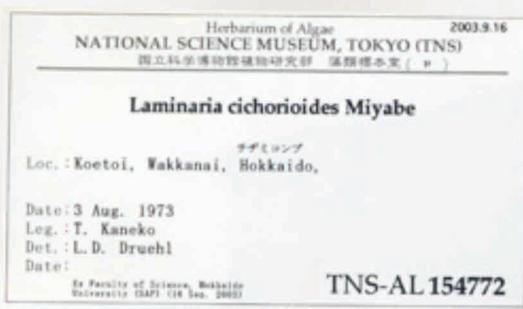
Полиморфизм генов *VEGF*

Эволюция воспаления

Институту гриппа 45 лет



154772



MARINE ALGAE OF NORTHERN JAPAN

Name *Laminaria cichorioides* (Kaneko)

Loc. Koetoi (Wakkanai)

5 or 6 m. depth

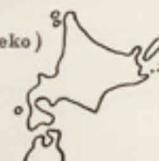
Coll. T. Kaneko

Date 3 Aug. 1973

Det. L. D. D.

Coll. No.

Druehl



## ОБЗОРЫ • REVIEWS

- Эволюция воспаления** ----- 5  
*Гусев Е.Ю., Черешнев В.А.*  
**Evolution of inflammation**  
*Gusev E.Yu., Chereshev V.A.*
- Функциональный полиморфизм генов семейства VEGF** ----- 14  
*Шевченко А.В., Коненков В.И.*  
**Functional polymorphisms of the VEGF family genes**  
*Shevchenko A.V., Konenkov V.I.*

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ • ORIGINAL ARTICLES

- Сравнительные эффекты клеток фенотипа CD34<sup>+</sup>CD45<sup>dim</sup> и синтетических пептидов активного центра GM-CSF на процессы репарации кожной раны в эксперименте** ----- 21  
*Зурочка В.А., Зурочка А.В., Костоломова Е.Г., Суховой Ю.Г., Колобов А.А., Симбирцев А.С.*  
**Comparative effects of CD34<sup>+</sup>CD45<sup>dim</sup> cells and synthetic peptides of GM-CSF active site on skin wound repair in experimental model**  
*Zurochka V.A., Zurochka A.V., Kostolomova E.G., Sukhovei Yu.G., Kolobov A.A., Simbirtsev A.S.*
- Влияние пептида Lys-Glu-Trp-NH<sub>2</sub> на уровень инсулина и трансформирующего фактора роста β1 в условиях экспериментального моделирования метаболического синдрома** ----- 26  
*Малинин В.В., Саватеева-Любимова Т.Н., Сивак К.В., Стосман К.И.*  
**The influence of the peptide Lys-Glu-Trp-NH<sub>2</sub> on insulin and TGFβ1 levels in experimental modeling of metabolic syndrome**  
*Malinin V.V., Savateeva-Liubimova T.N., Sivak K.V., Stosman K.I.*
- Роль TNF-рецепторного пути реализации апоптоза в клетках линии Jurkat с участием газовых транмиттеров** ----- 30  
*Таширева Л.А., Старикова Е.Г., Прохоренко Т.С., Васильева О.А., Новицкий В.В., Рязанцева Н.В.*  
**The role of TNF-receptor pathway of apoptosis realization in Jurkat cells activated by gaseous transmitters**  
*Tashireva L.A., Starikova E.G., Prokhorenko T.S., Vasilieva O.A., Novitsky V.V., Ryazantseva N.V.*
- Влияние сульфатированных полисахаридов бурых водорослей на динамику продукции цитокинов в сыворотке крови мышей линии CBA** ----- 34  
*Макаренкова И.Д.*  
**Effect of sulfated polysaccharides of brown algae on the serum cytokine dynamics in CBA mice**  
*Makarenkova I.D.*
- Влияние зиртека на некоторые цитокиновые показатели при экспериментальном анафилактическом шоке и феноменах Артюса и Овари** ----- 41  
*Алиева Т.Р.*  
**Zyrtec influence on cytokine levels in experimental anaphylactic shock and Arthus and Ovary phenomena**  
*Aliyeva T.R.*
- Афобазол подавляет функциональную активность Т-лимфоцитов в системе *in vitro*** ----- 45  
*Разумная Ф.Г., Салимгареева М.Х., Ямиданов Р.С., Азнабаева Л.Ф., Вахитов В.А., Сибиряк С.В.*  
**Afobazol suppresses functional activity of T cells *in vitro***  
*Razumnaya F.G., Salimgareeva M.Kh., Yamidanov R.S., Aznabaeva L.F., Vakhitov V.A., Sibiryak S.V.*

<b>Экспрессия TLR2 и TLR4 в мононуклеарных клетках периферической крови больных острым деструктивным панкреатитом</b> -----	<b>50</b>
<i>[Ковальчук Л.В.], Горский В.А., Хорева М.В., Агапов М.А., Давыдова Н.В., Леоненко И.В.</i>	
<b>TLR2 and TLR4 expression in peripheral blood mononuclear cells of patients with acute pancreatitis</b>	
<i>[Koval'chuk L.V.], Gorskiy V.A., Khoreva M.V., Agapov M.A., Davidova N.V., Leonenko I.V.</i>	
<b>Сравнительный анализ клинико-иммунологических особенностей больных с избыточной массой тела и морбидным ожирением</b> -----	<b>56</b>
<i>Гусова З.Р., Сизьякина Л.П., Воробьев С.В.</i>	
<b>Comparative analysis of clinical and immunological features of the patients with overweight and morbid obesity</b>	
<i>Gusova Z.R., Sizyakina L.P., Vorobyev S.V.</i>	
<b>Состояние системы иммунитета у женщин второго поколения потомков лиц, находившихся в зоне радиационного воздействия на следе ядерного взрыва на Семипалатинском полигоне 29 августа 1949 года</b> -----	<b>62</b>
<i>Дударева Ю.А., Шойхет Я.Н., Гурьева В.А.</i>	
<b>State of the immune system in women the second generation descendants of persons who were in the area of radiation exposure on the trail of a nuclear explosion at the Semipalatinsk test site August 29, 1949</b>	
<i>Dudareva Yu.A., Shoikhet Ia.N., Gur'eva V.A.</i>	
<b>Особенности биологического действия низкоинтенсивного СВЧ-излучения на продукцию цитокинов клетками цельной крови при внебольничной пневмонии</b> -----	<b>67</b>
<i>Терехов И.В., Солодухин К.А., Ицкович В.О., Никифоров В.С.</i>	
<b>Whole blood cell cytokine production <i>in vitro</i> in patients with community-acquired pneumonia and its modification with low-intensity microwave radiation</b>	
<i>Terekhov I.V., Solodukhin K.A., Itskovich V.O., Nikiforov V.S.</i>	
<b>Цитокиновый профиль больных бронхиальной астмой в сочетании с патологией щитовидной железы</b> -----	<b>73</b>
<i>Камаева И.А., Шапорова Н.Л., Волкова А.Р.</i>	
<b>Cytokine profile of patients with bronchial asthma associated with thyroid gland pathology</b>	
<i>Kamaeva I.A., Shaporova N.L., Volkova A.R.</i>	
<b>Особенности интерферонового статуса у пациентов с папилломатозно-рубцовым и хроническим рубцовым стенозом гортани</b> -----	<b>78</b>
<i>Горкина О.К., Левин М.Я.</i>	
<b>Interferon status in patients with laryngeal papillomatosis and chronic cicatricial laryngeal stenosis</b>	
<i>Gorkina O.K., Levin M.Ya.</i>	
<b>Оценка цитокинового статуса у больных хроническим гнойным средним отитом</b> -----	<b>82</b>
<i>Шпотин В.П., Галимзянов Х.М., Еремина Н.В., Проскурин А.И.</i>	
<b>Evaluation of cytokine status in patients with chronic purulent otitis media</b>	
<i>Shpotin V.P., Galimzyanov Kh.M., Eremina N.V., Proskurin A.I.</i>	
<b>Оценка цитокинового профиля у больных с распространенным перитонитом</b> -----	<b>85</b>
<i>Гаджиев Н.Дж.</i>	
<b>Assessment of cytokine profile in patients with generalized peritonitis</b>	
<i>Hajiyev N.J.</i>	
<b>Прогностическая значимость тревожно-депрессивных расстройств и активации субклинического воспаления при инфаркте миокарда</b> -----	<b>89</b>
<i>Лебедева Н.Б., Ардашова Н.Ю., Зыков М.В., Кашталап В.В., Барбараш О.Л.</i>	
<b>Prognostic value of anxiety and depressive disorders and signs of activation of subclinical inflammation in myocardial infarction</b>	
<i>Lebedeva N.B., Ardashova N.Yu., Zykov M.V., Kashtalap V.V., Barbarash O.L.</i>	

## СОБЫТИЯ ГОДА • EVENTS OF THE YEAR

<b>Научно-исследовательскому институту гриппа — 45 лет</b> -----	<b>97</b>
<b>On the 45th anniversary of the Research Institute of Influenza</b>	

<b>Профессор Александр Александрович Владимиров (к 150-летию со дня рождения)</b> -----	<b>100</b>
<i>Andryushkevich T.V., Mazing Yu.A.</i>	
<b>Professor Aleksander Aleksandrovich Wladimirov (on his 150th anniversary of the birthday)</b>	
<i>Andryushkevich T.V., Mazing Yu.A.</i>	
<b>Нобелевская премия по физиологии или медицины 2012 г.</b> -----	<b>105</b>
<b>2012 Nobel Prize in physiology or medicine</b>	
НОВОСТИ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ • LABORATORY DIAGNOSTICS HIGHLIGHTS	
<b>ЗАО «БиоХимМак» представляет ST2 — новый маркер сердечно-сосудистых заболеваний</b> -----	<b>95</b>
КОНФЕРЕНЦИИ • CONFERENCES -----	
<b>61</b>	
<b>ОБЪЕДИНЕННЫЙ ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ ФОРУМ — 2013 (VI Съезд иммунологов России, VI Конференция Российского цитокинового общества, VI Конференция по иммунологии репродукции, VI Конференция по нейроиммунологии, Первая конференция по дендритным клеткам)</b> -----	<b>107</b>
<b>JOINT IMMUNOLOGICAL FORUM — 2013 (VI Congress of Russian Immunologists, VI Conference of Russian Cytokine Society, VI Conference on Immunology of Reproduction, VI Conference on Neuroimmunology, and First Workshop on Dendritic Cells)</b>	
УКАЗАТЕЛИ • INDICES	
<b>Систематизированный порядковый указатель статей, опубликованных в журнале «Цитокины и воспаление» в 2012 г.</b> -----	<b>109</b>
<b>Articles published in «Cytokines and Inflammation» in 2012</b>	
<b>Алфавитный именной указатель</b> -----	<b>114</b>
<b>Autors' index</b>	

### Редакционная коллегия:

#### ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

П.Г. Назаров (Санкт-Петербург)

#### ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

С.А. Кетлинский (Санкт-Петербург)  
В.А. Козлов (Новосибирск)

Ф.И. Ершов (Москва)  
Н.М. Калинина (Санкт-Петербург)  
А.В. Караулов (Москва)  
О.И. Киселев (Санкт-Петербург)  
А.Н. Маянский (Нижний Новгород)  
Е.А. Корнева (Санкт-Петербург)  
Е.Л. Насонов (Москва)  
Р.В. Петров (Москва)  
А.В. Полевщиков (Санкт-Петербург)

Н.С. Сапронов (Санкт-Петербург)  
С.В. Сенников (Новосибирск)  
А.С. Симбирцев (Санкт-Петербург)  
И.С. Фрейдлин (Санкт-Петербург)  
Р.М. Хаитов (Москва)  
В.А. Черешнев (Екатеринбург)  
В.С. Ширинский (Новосибирск)  
В.И. Шишкин (Санкт-Петербург)  
А.А. Ярилин (Москва)

#### РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Н.М. Бережная (Киев), Л.Н. Бубнова (С.-Петербург), Т.П. Ветлугина (Томск), И.А. Горланов (С.-Петербург), И.И. Долгушин (Челябинск), А.М. Ищенко (С.-Петербург), В.Б. Климович (С.-Петербург), В.К. Козлов (С.-Петербург), В.И. Коненков (Новосибирск), В.И. Мазуров (С.-Петербург), Е.В. Маркелова (Владивосток), С.В. Машко (Москва), Н.В. Медуницын (Москва), С.А. Недоспасов (Москва), Г.И. Нежинская (С.-Петербург), В.Г. Нестеренко (Москва), И.В. Нестерова (Москва), Е.Ф. Панарин (С.-Петербург), Б.В. Пинегин (Москва), М.П. Поталнев (Минск), В.И. Пуринь (С.-Петербург), Т.Н. Саватеева (С.-Петербург), В.И. Селедцов (Новосибирск), Р.И. Сепиашвили (Москва), Н.Б. Серебряная (С.-Петербург), Т.П. Сесь (С.-Петербург), Л.П. Сизякина (Ростов-на-Дону), Ю.Г. Суховой (Тюмень), А.А. Тотолян (С.-Петербург), В.Х. Хавинсон (С.-Петербург), Е.Р. Черных (Новосибирск).

#### Зав. редакцией

О.Я. Михайлова

#### Перевод

О.В. Трусова

#### Оформление, компьютерная верстка

И.А. Варанкина

Выпуск журнала осуществлен при финансовой поддержке Комитета по науке и высшей школе Правительства Санкт-Петербурга (субсидия 2012 года на подготовку и выпуск научных, научно-образовательных и научно-популярных периодических изданий).

Ответственность за достоверность информации, содержащейся в рекламных материалах, несут рекламодатели.

Издание Северо-Западного отделения РАМН и Российского цитокинового общества. Журнал зарегистрирован в Министерстве Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций. ПИ № 77-11439 от 21 декабря 2001 г. Рассылка целевая.

Журнал включен ВАК Минобрнауки РФ в «Перечень периодических научных изданий, рекомендуемых для публикации научных работ, отражающих основное научное содержание кандидатских и докторских диссертаций» решение Президиума Высшей аттестационной комиссии Минобрнауки России от 02.03.2012 года № 8/13.

Журнал включен в Реферативный журнал и Базы данных ВИНТИ. Сведения о журнале ежегодно публикуются в международной справочной системе по периодическим и продолжающимся изданиям «Ulrich's Periodicals Directory».

Подписка осуществляется:

- через Агентство «Роспечать» в отделениях связи, полугодовой индекс — 81 395;
- 000 «Интер-почта», тел. +7 (495) 500-00-60, <http://www.interpochta.ru>;

Адрес редакции: 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12, тел. +7 (812) 234-16-69, тел./факс: +7 (812) 543-52-14.

E-mail: [cytokines\\_inflammation@yahoo.com](mailto:cytokines_inflammation@yahoo.com), [cytokines@yandex.ru](mailto:cytokines@yandex.ru), [pnazarov@PN4093.spb.edu](mailto:pnazarov@PN4093.spb.edu)

Подписано в печать 10.04.13. Бумага Lumisilk, chlorine free, StoraEnso, Oulu. Формат бумаги 60 x 90 1/8. Печать офсетная.

Отпечатано в типографии «L-PRINT». Тираж установочный.

Printed in Russia.

## Эволюция воспаления

*Е.Ю. Гусев, В.А. Черешнев*

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки  
Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, Екатеринбург

**Систематизированы этапы эволюционного развития отдельных механизмов воспаления, начиная с беспозвоночных, которые характеризуются развитой системой врожденного иммунитета, локальными реакциями фагоцитов и отдельными проявлениями системного воспалительного ответа. У позвоночных отмечается последовательное развитие системы адаптивного иммунитета, цитокиновой сети, микроциркуляции крови и лимфотока, а также экссудативно-сосудистой реакции микрососудов при воспалении. Роль системных микроциркуляторных расстройств как основы патогенеза критических состояний очевидна у млекопитающих, менее существенна у птиц, сомнительна у рептилий и у низших классов позвоночных. (Цитокины и воспаление. 2012. Т. 11. № 4. С. 5–13.)**

**Ключевые слова:** эволюция, воспаление, системное воспаление.

Воспалительный процесс связан с эволюционно древними механизмами клеточного стресса, фагоцитоза и другими факторами врожденного иммунитета, но окончательно формируется как общепатологический процесс при участии системы микроциркуляции крови и адаптивного иммунитета у позвоночных [3]. Генерализованная реакция микрососудов на действие повреждающих факторов приводит к развитию микроциркуляторных расстройств (МЦР) — ключевого признака системного воспаления (СВ) [1, 2]. Инициировать провоспалительную трансформацию клеток способен широкий спектр факторов повреждения (или угрозы повреждения) [3, 4]. Среди них можно выделить молекулы DAMP (danger-associated molecular patterns) — молекулярные паттерны опасности, включающие ряд эндогенных молекул, и PAMP (pathogen-associated molecular patterns) — микробные паттерны патогенности, действующие на клетки через паттернраспознающие рецепторы (ПРР). Анализ эволюционных аспектов фор-

мирования врожденного и адаптивного иммунитета, местной и системной воспалительной реакции (СВР) является необходимым условием рассмотрения СВ как общепатологического процесса, поскольку видовые границы этого процесса в настоящее время не определены.

### Эволюция механизмов воспаления у беспозвоночных

Элементарной функциональной единицей воспаления выступают те или иные варианты клеточного стресса [1, 2, 4]. При этом универсальные генетически детерминированные программы клеточного стресса сформировались уже на заре эволюции видов — у прокариот, как ответ на структурные повреждения, критические изменения жизненно важных параметров гомеостаза, но также и на угрожающие сигналы [28]. У многоклеточных организмов число индуцибельных генов, ассоциированных с клеточным стрессом, возросло в связи с появлением специализированных клеточных популяций и необходимостью межклеточного об-

Гусев Евгений Юрьевич,  
e-mail: e.gusev@iip.uran.ru, gusev36@mail.ru

мена информацией. В свою очередь, это способствовало появлению у беспозвоночных транскрипционных факторов, являющихся своеобразными коллекторами для многих путей клеточной активации [43].

Примитивные беспозвоночные — губки — не имеют сложных органных систем, но имеют весьма развитую систему врожденного иммунитета: большой репертуар белков теплового шока и других протекторов клеточного стресса, широкий спектр ПРР и рецепторов межклеточного контактного взаимодействия, включая toll-подобные рецепторы (TLR), различные лектины, интегрины, рецепторы суперсемейства иммуноглобулинов, а также катионные белки, другие бактерицидные и опсонизирующие факторы [37, 45]. Относительно специализированными клетками врожденного иммунитета у губок являются подвижные амебовидные фагоциты [37].

Все типы высокоорганизованных беспозвоночных (ВОБ): первичноротые (кольчатые черви, нематоды, членистоногие, моллюски) и вторичноротые (иглокожие и хордовые (ланцетники и оболочники)) появились в процессе кембрийского эволюционного взрыва (примерно 490–550 млн лет назад). В конце кембрия появились и первые морские позвоночные (третий подтип хордовых). Система адаптивного иммунитета сформировалась позднее, у первых челюстных рыб, примерно, 430–450 млн лет назад [7].

В отличие от губок, кишечнополостных и им подобных, ВОБ имеют сердечнососудистую (иглокожие, головоногие моллюски, членистоногие) или только сосудистую систему, обычно незамкнутого типа, а ланцетники, головоногие моллюски, большинство видов кольчатых червей и немуртин — замкнутого [12]. Основу сосудов формирует базальная мембрана, как правило, не имеющая эндотелиальной выстилки. У головоногих моллюсков, кольчатых червей и оболочников на ламинарной поверхности мембраны могут фиксироваться амебовидные и уплощенные эндотелиоцит-подобные клетки, образующие сплошной эндотелиальной выстилки [12, 53]. Однако даже эти ВОБ не способны к развитию экссудативно-сосудистой реакции. Нейроэндокринная система ВОБ, несмотря на принципиальные отличия от позвоночных, способна к секреции в гемолимфу ряда стрессорных гормонов, включая катехоламины, эндорфины и различные нейропептиды [23]. Гемолимфа содержит различные типы гемоцитов, в том числе фагоцитирующие клетки [7, 42, 62]. Гемоциты синтезируют различные гидролазы, свободные радикалы (СР) и другие типы антимикробных факторов [5, 7, 62]. Белковые факторы гемолимфы представлены широким набором опсонинов, включая С-реактивный белок (СРР) и С-лектины, а также бактерицидные факторы,

включая лизоцим и различные катионные белки [7, 42, 44, 62].

Функцию гемостаза могут выполнять гемоциты, которые при участии белковых факторов образуют агрегаты, одновременно выполняя свои антимикробные функции. С-лектины и другие опсонины могут формировать «рыхлые» тромбы. Эти процессы особенно хорошо изучены у многих видов насекомых [30, 62].

Экспрессия ПРР у отдельных видов ВОБ достигает своего апогея. Так, у некоторых видов морских ежей (иглокожих) выявлено до 222 генов TLR (TLR, состоящих из комбинаций нескольких цепей, у них может быть еще больше, а у различных видов млекопитающих обнаруживают только до 10–15 TLR) и 203 представителя внутриклеточных рецепторов семейства NOD/NALP (у человека выявлено 22 NOD-подобных рецепторов) [24].

У вторичноротых выявляются предковые факторы комплемента: С3, рецепторы к продуктам его активации (СР), факторы альтернативного, а у асцидий (оболочников) — и лектинового пути активации [44, 55].

У различных групп ВОБ обнаруживаются предковые формы ряда цитокинов позвоночных: IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-16, IL-17, IL-1Ra, TNF $\alpha$ , TGF $\beta$ , LIF, MIF, EGF, VEGF, PDGF, белки, гомологичные различным типам интерферонов (IFN) [27, 31, 44, 62]. Некоторые из этих факторов имеют клеточные рецепторы и участвуют в палеоиммунных процессах. Однако их функцию нельзя прямо ассоциировать с биологической ролью соответствующих по названию цитокинов высших позвоночных, так же как не стоит предполагать наличие у ВОБ цитокиновой сети в ее понимании у позвоночных.

В рамках врожденного иммунитета адаптивные процессы у ВОБ все же возможны [47, 62]. В ряде случаев отмечается возрастание устойчивости к определенным патогенам после предварительной иммунизации их антигенами, начиная примерно через час и с «эффектом плато» в несколько дней, а иногда и на более длительный период. Механизмы этого феномена, вероятно, связаны с альтернативным сплайсингом и варибельными комбинациями субъединиц ПРР.

Гемоциты, подобно макрофагам млекопитающих, могут мигрировать в область тканевого повреждения, санировать ее и инициировать процессы заживления раны [62]. У ВОБ отмечается формирование клеточных узелков, напоминающих гранулемы у позвоночных, за счет плотных контактов между гемоцитами, инкапсулирующих паразитов и инородные тела [47, 62]. Также практически все типы ВОБ способны к тому или иному варианту острофазного ответа и некоторым другим классическим проявлениям СВР, а именно повышению в гемолимфе количества фагоцитов, С3, лизоцима, СРР, С-лектинов, дефензинов, ка-

техоламинов и других эндокринных факторов [31, 38, 42, 44, 62]. Острофазный ответ инициируется травмой, но сильнее — действием эндотоксина (LPS) и некоторых других PAMP, при этом ВОБ могут сохранять жизнеспособность при действии летальных для млекопитающих концентраций LPS [38]. Источником острофазных белков у насекомых могут выступать клетки жирового тела — своеобразного аналога печени позвоночных, гепатопанкреаса ракообразных и др. [62].

Таким образом, ВОБ имеют, в целом, высокий уровень врожденного иммунитета при отсутствии адаптивного иммунитета. Они способны к развитию противоспалительных процессов, включая формирование клеточных инфильтратов, инкапсулирующих паразитов, и к развитию ряда классических проявлений СВР, но не сосудистых реакций.

### Интеграция адаптивного иммунитета и воспаления у позвоночных

Появление позвоночных произошло в относительно короткий временной период в результате масштабных изменений генома предковых ВОБ (включая его двойную дубликацию). Это привело к быстрому формированию сложных органов систем, за исключением полноценной адаптивной иммунной системы, и поныне отсутствующей у несколько десятков видов круглоротых рыб (миног и миксин) — наиболее близких по своей организации к исходным, ныне вымершим видам беспозвоночных. При этом круглоротые рыбы имеют все ключевые морфологические и регуляторные атрибуты микроциркуляции, присущие и человеку [11, 48]. Дальнейшая эволюция микроциркуляции от рыб до млекопитающих шла в направлении формирования тканеспецифичных типов микрососудов, усиления дифференциации эндотелиоцитов, увеличения плотности микроциркуляторной сети [35]. Также отмечается усиление экссудативно-сосудистых реакций, требующих и дальнейшего развития системы лимфотока — от лимфатических щелей и полостей у рыб до лимфатической сети сосудов с лимфоузлами у млекопитающих (у земноводных и рептилий лимфоузлов нет, имеются они у некоторых видов птиц) [11, 33].

Круглоротые имеют кровь, включающую эритроциты и различные популяции лейкоцитов (гранулоциты, моноциты, лимфоцитоподобные клетки), лимфоидные органы находятся в зачаточном состоянии: в виде скопления лимфоидных клеток в области жаберной щели (у миног) и в слизистых оболочках кишечного тракта [21]. Однако эти клетки не формируют классические лимфоидные органы; они не имеют Т-клеточного рецептора, не продуцируют иммуноглобулины (Ig), но у них есть

экспрессия RAG генов, которые обеспечивают образование на поликлональной основе растворимых и рецепторных продуктов двух варибельных генов у этих клеток (VLR), не имеющих гомологов у челюстных позвоночных [21]. Таким образом, круглоротые, независимо от челюстных позвоночных, прошли только начальные этапы формирования системы адаптивного иммунитета.

Вероятно, в конце кембрия предковые беспозвоночные подверглись инфекционной атаке со стороны микробов, адаптируемых к поражению высокоорганизованных органов систем. Это потребовало быстрого распознавания инфектов, нейтрализации факторов патогенности, усиления информационной поддержки клеток, вовлеченных в воспалительный процесс. Решение этих и других задач предопределило создание и дальнейшее развитие адаптивного иммунитета по мере эволюционного усложнения видовой организации челюстных позвоночных [19].

Костные рыбы имеют лимфоидные органы: тимус, селезенку, лимфоидные фолликулы слизистых, но основным органом гемопозеза у них являются почки [58]. У этих животных обнаруживаются классические для позвоночных популяции лейкоцитов и субпопуляции лимфоцитов: нормальные киллеры; CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-лимфоциты, соответственно, близкие по функции к Т-хелперам (Th) и цитотоксическим Т-лимфоцитам млекопитающих; В-лимфоциты, секретирующие IgM и обладающие, как у земноводных и рептилий, фагоцитарной активностью [19]. Земноводные и рептилии дополнительно имеют класс антител вторичного иммунного ответа IgY, близкий по функции к IgG млекопитающих, а в качестве секреторных антител используют IgM; птицы — IgM, IgY, IgA; млекопитающие — IgM, IgA, IgE и несколько подклассов IgG с выраженной функциональной дифференциацией [19].

У рыб реализуются основные процессы очага воспаления: преимущественно продуктивного типа, но не выраженные экссудативно-сосудистые реакции. Количество лейкоцитов у них примерно на порядок выше, чем у млекопитающих, но в лейкоформуле доминируют мононуклеары (до 90–99%). У костных рыб процессы воспаления, несомненно, ассоциированы с цитокиновой сетью [59, 61]. Так, у их представителей выявляют широкий спектр хемокинов: СС и СХС (включая IL-8); провоспалительные цитокины IL-1 $\alpha/\beta$ , IL-6, IL-12, IL-17, IL-18, TNF $\alpha$ , MIF, IFN $\gamma$ , цитокиноподобный DAMP — HMGB1; цитокины с противовоспалительной направленностью (TGF $\beta$ , IL-10); другие цитокины семейства IL-10: IL-20, IL-24 (но не IL-22), участвующие в процессах воспаления и регенерации покровных тканей; различные ростовые факторы. Однако у рыб не выявлены колониестимулирующие факторы (IL-3, M-CSF, G-CSF, GM-CSF)

и типичные цитокины Т-хелперов 2-го типа (Th2) (IL-4, IL-5, IL-9, IL-13).

У млекопитающих цитокиновая сеть в очаге продуктивного воспаления преимущественно связана с различными вариантами кооперативных взаимоотношений Th и макрофагов (M) [3, 14, 32, 34]. Так, при внутриклеточной инфекции протективна взаимосвязь Th1 (основные их цитокины —  $IFN\gamma$ ;  $TNF\alpha/\beta$ , IL-2) и M1 ( $TNF\alpha$ , IL-12, IL-18) — это классическая активация макрофагов 1-го типа. При внеклеточных инфекциях не менее существенную роль играют Th17 ( $\uparrow$ IL-17;  $TNF\alpha$ , IL-22,  $IFN\gamma$ ), взаимодействующие с нейтрофилами и макрофагами, а при воспалении и регенерации покровных тканей и с Th22 ( $\uparrow$ IL-22). Активные макрофаги, нейтрофилы, Th1 и Th17 также вовлекаются в развитие продуктивного воспаления при отторжении аллотрансплантата, при аутоиммунном и противоопухолевом процессе [3, 14]. Альтернативная активация макрофагов 2-го типа (M2) больше связана с Th2 (IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-13) и близкими им по функции, а, в некоторых случаях, и происхождению, Th5 (IL-5), Th6 (IL-6), Th9 (IL-9) [14, 32, 34]. Макрофаги M2 (a, b, c, d) гетерогенны, но в целом обладают умеренной провоспалительной активностью. Они предпочитают неактивационные механизмы фагоцитоза, независимые от комплемента и антител, участвуют при хронизации процесса в склерозировании ткани и изоляции инфекта, но менее эффективны для его уничтожения [14, 32, 34]. Вероятно, как было показано выше, эти механизмы воспаления оказались в полной мере востребованы у высших позвоночных, но не у рыб. Кроме того, при метазойной инфекции и клеточноопосредованных вариантах аллергического процесса M2, IgE и Th2 участвуют в образовании эозинофильных инфильтратов, а также активации в очаге воспаления эозинофилов (Th2 — через IL-5, IL-13) и тучных клеток (IL-4, IL-13) [3, 14].

При гиперактивации и/или при гиперфункции регуляторных Т-клеток Th3/Treg (IL-10, TGF $\beta$ ) M1 и M2 могут трансформироваться в макрофаги-супрессоры ( $\uparrow$ IL-10,  $\downarrow$  $TNF\alpha$ ) [14, 32].

Приоритетную роль в обеспечении антителогенеза во вторичных лимфоидных органах играют фолликулярные Th (Tfh); они имеют независимое от других Th происхождение; в значительных количествах продуцируют IL-21, а также IL-6 и различные цитокины Th1- и Th2-ряда (включая IL-4) [18]. Между тем, Th2 играют ключевую роль при ориентации гуморального иммунного ответа в направлении IgE-продукции.

В свою очередь, развитие экссудативно-деструктивного воспаления (ЭДВ) связано в большей степени с экссудативной реакцией микрососудов и активностью нейтрофилов, обеспечивающих при участии антител и комплемента фагоцитоз

и уничтожение внеклеточных бактерий, а при неэффективности этого процесса — гнойное расплавление ткани [3].

В ряду позвоночных «хрящевые и костные рыбы → земноводные → рептилии → птицы → млекопитающие» в характере инфекционно-воспалительных процессов происходят следующие сдвиги [14, 22, 25, 29, 33, 54]:

1) Последовательно от рыб к млекопитающим возрастает чувствительность к повреждению внутренних органов и снижается скорость регенерации покровных тканей. Начиная с рептилий, при тяжелых повреждениях возникает необходимость в склерозировании тканей.

2) У рыб и земноводных в очаге воспаления в целом преобладают продуктивные процессы, а экссудативно-сосудистые реакции даже в условиях внеклеточной инфекции не выражены. Начиная с земноводных, продуктивное воспаление может четко дифференцироваться по характеру доминирующего состава клеточного инфильтрата: мононуклеары, эозинофилы, смешанный тип — из мононуклеаров и гетерофилов (нейтрофилов у млекопитающих). У рептилий и, особенно, птиц встречаются нечеткие варианты ЭДВ в виде творожистого воспаления; для млекопитающих характерно развитие классического ЭДВ с образованием жидкого гноя. Для гетерофилов характерно отсутствие миелопероксидазы и, в целом, низкая способность продуцировать СР. У млекопитающих высокие концентрации СР, инактивируя тканевые антипротеиназы, открывают дорогу «протеиназному взрыву» в условиях массовой дегрануляции нейтрофилов. Вероятная причина феномена — недостаточная возможность у птиц и рептилий ограничить очаг ЭДВ за счет барьерной функции функциональных систем экссудативно-сосудистого комплекса (ЭСК).

3) Системные инфекции проявляются у рыб и земноводных микробной колонизацией внутренних органов, некрозами, повреждениями стенки сосудов, кровоизлияниями. У рептилий — множественными гранулемами во внутренних органах, а при внеклеточных инфекциях — с примесью гетерофилов; поражениями сердца, центральной нервной системы, нарушениями дыхания, координации поведенческих реакций, судорогами. У птиц генерализованная инфекция также проявляется вторичной микробной колонизацией, часто поражается эндокард и миокард, отмечаются фибриновые отложения в тканях; обычные причины смерти — тромбоэмболии в жизненно важных органах и септический эндокардит. У млекопитающих доминирующим патогенетическим фактором критических состояний являются МЦР, вне зависимости от генерализации инфектов.

Таким образом, млекопитающие имеют более совершенные механизмы адаптивного иммуните-

та, цитокиновой сети и систем ЭСК, но это предопределяет и возможность развития у них критических МЦР.

### **Эволюционные особенности формирования и функционирования отдельных составляющих эксудативно-сосудистого комплекса у позвоночных**

Непосредственно визуализировать прижизненные изменения микроциркуляции и развитие МЦР у постели пациента и в эксперименте способны современные технологии боковой темнопольной видеомикроскопии (SDF микроскоп) и ближней инфракрасной спектроскопии (NIRS технология). Наиболее принципиальные данные клинических и экспериментальных исследований (у млекопитающих) получены при изучении различных вариантов септического шока и иных проявлений критических инфекций [9, 15, 50]:

- МЦР не имеют определенной локализации и поражают как покровные ткани, так и внутренние органы;

- принципиальные закономерности МЦР не имеют органной и видовой (в пределах класса млекопитающих) специфичности, но могут иметь свои отличительные особенности;

- во внутренних органах, включая головной мозг, развитие МЦР предшествует тканевому отеку, который можно рассматривать в этом случае как декомпенсированное проявление МЦР;

- МЦР — это неоднородный процесс: нарушения перфузии в микроциркуляторных единицах носят прерывистый характер (отчасти из-за фазности проявлений коагуляционных и фибринолитических процессов), а зоны с устойчиво высокой и низкой перфузией могут находиться в нескольких миллиметрах друг от друга;

- МЦР на уровне целостного организма характеризуются мозаичностью, в частности, в покровных тканях и скелетных мышцах могут фиксироваться зоны функциональной ишемии, вероятно, связанные с компенсаторными механизмами централизации кровообращения.

В целом, реакция микрососудов в очаге воспаления и при развитии МЦР на уровне целостного организма развивается по одному принципиальному сценарию, хотя он динамичен и неоднозначен по своим конкретным проявлениям. В его развитии участвуют контактные и паракринные эффекты многих провоспалительных факторов. Кроме того, на системном уровне к этим базовым провоспалительным механизмам ЭСК присоединяются компенсаторные или декомпенсаторные регуляторные эффекты нейроэндокринной системы, а также возможные изменения макрогемодинамики и других жизненно важных систем.

Несмотря на свою очевидную перспективность для науки и медицинской практики, методы визуализации МЦР не позволяют в полной мере охарактеризовать этот процесс в целом и, тем более, все частные его составляющие, прежде всего связанные с многочисленными механизмами формирования ЭСК. Ключевую интегрирующую роль в его формировании играют активированные факторами повреждения эндотелиоциты. Провоспалительная функция этих клеток исследована не только у различных видов млекопитающих животных, но и у человека, с использованием новых прижизненных технологий (эндоваскулярной биопсии, культивирования эндотелиоцитов пупочных вен, выделения и изучения циркулирующих в кровотоке слущенных эндотелиоцитов и некоторых других методов) [6]. В то же время, провоспалительная функция этих клеток для эволюционного анализа относительно недостаточно изучена у других классов позвоночных. В целом, эндотелиоциты неоднородны по дифференцировке, морфофункциональным характеристикам и локализации в сосудистой сети [6]. Их провоспалительная активность минимальна в артериях и максимальна в посткапиллярных венулах (ПКВ), включая задействие в цитокиновой сети, прокоагуляционные свойства, участие в эксудации, адгезии и миграции лейкоцитов [3, 6]. Активированные эндотелиоциты функционально связаны со всеми другими звеньями воспаления [1, 2, 6], но, прежде всего, с другими основными структурно-функциональными составляющими ЭСК, именно на их функции и эволюции у позвоночных остановимся подробнее.

*Система комплемента* — одна из немногих систем врожденного иммунитета, получившая существенное развитие у позвоночных. Челюстные рыбы имеют вполне сформировавшуюся систему комплемента, а именно: альтернативный, лектиновый и классический путь активации, мембраноатакующий комплекс (C5–C9), гормоноподобные анафилатоксины (C3a, C4a, C5a), разнообразный репертуар рецепторов на фагоцитах, связывающих продукты активации C3 (CR) [39, 40]. У млекопитающих отмечается более тесная интеграция комплемента в систему ЭСК: возрастает репертуар комплемент-связывающих рецепторов на эндотелиоцитах, тромбоцитах и мастоцитах; анафилатоксины C3a и C5a образуются и в жидкой фазе в результате действия на C3 и C5 анионов гипохлорной кислоты, ряда сериновых протеиназ фагоцитов и тромбоцитов, триптазы мастоцитов, калликреина, активных факторов системы гемостаза — плазмина, тромбина, Ха, XIa и опосредованного действия фактора Хагемана (XIIa) через активацию C1q [3, 46].

*Система гемостаза и кининогенеза.* Система гемостаза появилась у первых позвоночных и изначально выполняла две взаимосвязанные функции:

остановку кровотечения и развитие воспаления [16, 26]. Уже челюстные рыбы имеют 10 основных факторов внешнего пути активации: 5 протеиназ (протромбин, факторы X, IX, VII, протеин C) и их кофакторы — тканевой фактор (TF), факторы V и VIII, тромбомодулин, протеин S, а также антитромбин III и систему активации плазминогена, включая урокиназу (u-PA) и тканевой активатор плазминогена (tPA) и его ингибитор —  $\alpha_2$ -антиплазмин [16, 26, 30]. Активность факторов гемостаза и тромбообразования возрастает в ряду «рыбы → амфибии → рептилии → птицы → млекопитающие». В частности, у птиц, в сравнении с млекопитающими, существенно меньше в плазме крови факторов, запускающих внешний путь свертывания крови — V, VII, а при повреждении — и растворимой формы TF; у них отсутствует внутрисосудистый путь активации, ассоциированный с контактным фактором XIIa [16, 30].

Для формирования ЭСК необходима взаимная активация системы гемостаза и эндотелиоцитов, прежде всего ПКВ. У круглоротых и хрящевых рыб эндотелий, по-видимому, может активироваться продуктами деградации фибрина. Однако у костных рыб на эндотелиоцитах, мастоцитах и ядерных тромбоцитах появляется конститутивный рецептор к тромбину, или, точнее, протеиназами активируемый рецептор 1 (PAR1) [17]. Этот рецептор активируется частичным протеолизом: выражено — тромбином, а также плазмином, факторами Xa и VIIIa, а у млекопитающих — и металлопротеиназами тромбоцитов. У млекопитающих действие на PAR1 может инициировать сокращение актиновых микрофиламентов цитоскелета, изменение формы эндотелиоцитов и образование зазоров между ними, а также выраженную экспрессию на их поверхности индуцибельных рецепторов адгезии для лейкоцитов [10]. В свою очередь, активированные факторами повреждения эндотелиоциты ПКВ инициируют микротромбообразование посредством экспрессии мембранной формы TF (CD142) и некоторых других механизмов, ассоциированных с воспалением [10].

*Кинины* имеют существенное значение у всех позвоночных для развития экссудативно-сосудистой реакции [3]. Так, рыбы и земноводные имеют в крови кининоген [16]. Он расщепляется у них некоторыми протеиназами при индукции воспаления с образованием брадикинина. У рептилий появляется калликреин-кининовая система — калликреиноген/калликреин и высокомолекулярные кининогены (ВМК), дающие при воздействии на них калликреина три типа кининов [16, 49, 51]. Одновременно у рептилий появляется фактор Хагемана (XII) в качестве растворимой формы ПРР, распознающий LPS, коллаген, полифосфаты, инородную поверхность [16, 30, 51]. Он наряду с некоторыми другими сериновыми протеиназами ка-

тализирует образование калликреина [6, 16, 49]. Внутренний путь активации системы гемостаза сформировался у млекопитающих с появлением у них фактора XI, который активируется фактором XIIa при участии ВМК [16, 49, 51]. Наличие фактора XIIa не является атрибутивным условием тромбообразования и кининогенеза, поскольку у птиц и морских млекопитающих его ген редуцирован [16]. Вероятно, фактор Хагемана повышает степень избыточности механизмов, связывающих процессы микротромбообразования, тромболизиса, кининогенеза и активации системы комплемента при воспалении.

*Тромбоциты* как кровяные пластинки являются отличительным признаком млекопитающих. У других классов позвоночных наряду с ядродержащими эритроцитами имеются и ядродержащие тромбоциты (ЯСТ). Активируются ЯСТ эндогенными и экзогенными DAMP, действующими через ПРР, включая TLR. При активации ЯСТ не образуют трехмерные структуры, характерные для тромбоцитарных тромбов у млекопитающих. У ЯСТ плотность ключевых рецепторов для образования необратимых тромбоцитарных агрегатов — интегринов  $\alpha$ IIb/ $\beta$ 3 и  $\alpha$ 2/ $\beta$ 1 — примерно на порядок ниже, чем у неядерных тромбоцитов, у них также отсутствуют ключевой коллаген-распознающий рецептор GPVI и ряд других рецепторных структур [52]. ЯСТ птиц активируются тромбином и коллагеном, но скорость активации и агрегации у них существенно ниже, чем у неядерных тромбоцитов. Они также не способны агрегировать в ответ на воздействие адреналина и медиаторов обратной связи — серотонина, тромбоксана A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) и АДФ.

Тромбоциты являются не только факторами гемостаза, но и в определенной степени фагоцитами [41, 52]. Так, тромбоциты млекопитающих конститутивно экспрессируют большой набор рецепторов, участвующих в фагоцитозе: TLR (-1, -2, -4, -6, -9), CD36, рецепторы к формилпептидам, к CRP, к C1q и C3bi комплемента, к IgG (Fc $\gamma$ RII) и IgE (Fc $\epsilon$ R) [41, 56]. При фагоцитозе микроорганизмов в кровотоке тромбоциты образуют агрегаты, которые поглощаются затем макрофагами сосудов [41, 63].

Тромбоциты имеют рибосомы и определенное количество мРНК, но основное количество секретуемых ими факторов выделяется из депо [41, 56, 63]. Так, тромбоциты содержат лизосомы с большим набором гидролаз ( $\lambda$ -гранулы), продуцируют при активации ряд CP, а также фактор активации тромбоцитов (ФАТ), TXA<sub>2</sub> и простагландин E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) [20]. Активируют тромбоциты коллаген, эндогенные DAMP и PAMP, иммунные комплексы, АДФ, TXA<sub>2</sub>, ФАТ, гистамин, серотонин, катехоламины, анафилатоксины (C3a, C5a), тромбин, CP, провоспалительные цитокины (IL-1, IL-6, TNF $\alpha$ ),

IL-8 и другие хемокины через рецепторы CXCR (1, 2, 4) и CCR (1, 2, 3, 4, 5) [20, 41, 56, 63]. При активации происходит дегрануляция тромбоцитов: сначала плотные тельца —  $\delta$ -гранулы (серотонин, кальций, АДФ, АТФ, относительно небольшие концентрации гистамина), затем —  $\alpha$ -гранулы (> 100 белков, включая молекулы адгезии Р-селектин,  $\beta_1$  и  $\beta_3$ -интегрины, многие факторы гемостаза, антипротеиназы; бактерицидный тромбоцитарный катионный белок) и, в последнюю очередь,  $\lambda$ -гранулы. Среди секретируемых из  $\alpha$ -гранул белков можно выделить многие цитокины: TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, TGF $\alpha$  и TGF $\beta$ , HMGB1; хемокины подсемейства CXС: CXCL1 (GRO $\alpha$ ), CXCL2 (MIP-2), CXCL4 (PF4), CXCL5 (ENA-78), CXCL6 (LIX), CXCL7 (бета-тромбоглобулин ( $\beta$ -TG), NAP-2), CXCL8 (IL-8), CXCL12 (SDF-1 $\alpha$ ); хемокины подсемейства CC: CCL2 (MCP-1), CCL3 (MIP-1 $\alpha$ ), CCL5 (RANTES), CCL7 (MCP-3), CCL17 (TARC); растворимую и рецепторную формы CD40L (представитель семейства TNF, активирует эндотелиоциты и другие CD40<sup>+</sup> клетки); ростовые факторы: PDGF (a, b, c), EGF, VEGF (a, c), IGF-1, HGF, FGF-2, CTGF, BMP(-2, -4, -6), ангиопоэтин-1 и др. [20, 41, 56, 63]. Мы целенаправленно подробнее остановились на участии тромбоцитов в формировании цитокиновой сети, чтобы на этом примере показать степень переплетения иммунных и воспалительных механизмов у млекопитающих. Цитокины тромбоцитов действуют преимущественно локально; при СВ возможно накопление в крови TGF $\beta$ , а также специфичных для тромбоцитов хемокинов — PF4 и  $\beta$ -TG. В то же время, другие хемокины тромбоцитов, известные факторы СВР (IL-8, MCP-1 и RANTES), могут не менее существенно накапливаться в крови за счет системной активации эндотелиоцитов.

За обратимую кальцийзависимую агрегацию тромбоцитов отвечают Р-селектины, а за необратимую — преимущественно  $\beta_1$  и  $\beta_3$ -интегрины [56, 63]. Активированные тромбоциты могут фиксироваться не только на базальной мембране, но и на эндотелиоцитах, и агрегироваться с различными популяциями лейкоцитов и посредством прямых контактных взаимоотношений регулировать функцию лейкоцитов, в том числе процессы трансэндотелиальной миграции [64].

Основные функции тромбоцитов при воспалении: участие в начальных этапах формирования очага воспаления (тромбирование ПКВ), преактивация и хемотаксис лейкоцитов; фиксация и частичное уничтожение микробов, проникших в сосудистую систему; выделение в системный кровоток опсонин, бактерицидных агентов и факторов гемостаза; участие в процессах тканевой регенерации и репарации.

Тучные клетки (ТК) как компонент АРУД-системы ЭСК обнаруживаются уже у круглоротых

рыб и располагаются, как и у других позвоночных, преимущественно около кровеносных сосудов кожи и слизистых оболочек [13]. Гранулы ТК у рыб преимущественно содержат лизоцим, серотонин, гепарин, гликозидазы, бактерицидные пептиды, нуклеозидазы, фосфатазы и отдельные сериновые протеиназы, способствующие изменению межклеточного вещества и миграции клеток из сосудов. Уже у костных рыб активированные ТК секретируют индикаторные для них ферменты — химазы и триптазу, опосредующие широкий спектр протеолитических и регуляторных эффектов, в том числе действие триптазы через PAR<sub>2</sub> на эндотелиоциты [13, 60]. Образование гистамина в ТК не характерно для рыб (за исключением отдельных видов) и земноводных. Определенно гистамин как один из ключевых факторов, индуцирующих эксудативно-сосудистые реакции, проявляет себя у рептилий, птиц и еще более существенно — у млекопитающих [8, 36].

Активируются ТК эндогенными DAMP и PAMP через PPP (включая рецептор к LPS — TLR4), тромбином, анафилатоксинами комплемента (особенно C5a), протеиназами (через PAR), гипертермией, гипоксией, изменениями pH, механическими воздействиями, цитокинами, эйкозаноидами, гистамин-релизинг фактором [8, 57]. У млекопитающих появляется и наиболее мощный антигенспецифичный фактор активации ТК — IgE и высокоаффинный рецептор Fc $\epsilon$ RI, связывающий мономерные IgE на поверхности ТК [8, 57].

У млекопитающих ТК активно интегрируются в цитокиновую сеть при воспалении, реагируя и продуцируя широкий спектр цитокинов. В частности, хемокины ТК способствуют преактивации и миграции в очаг воспаления эозинофилов (через продукцию хемокина CCL11), полиморфноядерных лейкоцитов (CXCL8, CCL3), моноцитов (CCL2). При системных процессах роль ТК в развитии феномена гиперцитокинемии не является определяющей. Однако быстрое повышение уровня TNF $\alpha$  в крови может быть связано с его мобилизацией из депо в ТК [8]. Кроме того, ТК являются ключевыми продуцентами цистеиниловых лейкотриенов и PGD<sub>2</sub>, которые способствуют бронхоспазму и эксудативно-сосудистой реакции в очаге воспаления у млекопитающих [8, 57]. При СВ системную активацию (дегрануляцию) ТК и микротромбообразование мы рассматриваем как частные процессы МЦР [1, 2, 4].

Таким образом, млекопитающие имеют наиболее совершенную и эффективную систему ЭСК как в отношении его отдельных составляющих, так и степени избыточности механизмов, интегрирующих их между собой и другими процессами воспаления и адаптивного иммунитета. Система микроциркуляции запрограммирована на выполнение двух альтернативных и трудносовместимых сценариев

функционирования: первый, физиологический — обеспечение питания органов и тканей, который реализуется повсеместно, и патологический — экссудативно-сосудистая реакция в очаге воспаления. Обе программы обеспечивают выживание организма, однако переход второй программы на системный уровень неизбежно приводит к развитию МЦР. Именно совершенство этой программы у млекопитающих, мощность сосудистой реакции и других процессов ЭСК и определило возможность формирования у них самостоятельного вида общепатологического процесса — СВ.

### Заключение

Эволюционно более ранними проявлениями воспалительной реактивности являются, в первую очередь, кооперативные эффекты фагоцитов по типу образования гранулем уже у низших беспозвоночных и ряд проявлений СВР, включая острофазный ответ у высших беспозвоночных.

Однако о полноценном формировании процесса воспаления, включая и реакцию микрососудов, наряду с развитием адаптивного иммунного ответа можно говорить только в отношении позвоночных животных. Быстрый прогресс в развитии функциональных систем экссудативно-сосудистого комплекса, адаптивного иммунитета, цитокиновой сети и функциональной активности нейтрофилов и макрофагов резко усилил защитные функции воспаления, обусловил возможность феномена гнойного воспаления у млекопитающих, но одновременно обусловил возможность развития критичных для жизни микроциркуляторных расстройств при генерализации факторов повреждения.

Авторы выражают благодарность сотрудникам лаборатории иммунологии воспаления Института иммунологии и физиологии УрО РАН к. б. н. Журавлевой Ю.А. и к. б. н. Зотовой Н.В. за помощь в подготовке статьи к печати.

Работа выполнена при поддержке программы фундаментальных исследований УрО РАН, проект №12-У-4-1018.

### ЛИТЕРАТУРА

- Gusev E.Y., Chereshnev V.A., Yurchenko L.N. Системное воспаление с позиции теории типового патологического процесса // Цитокины воспал. 2007. Т. 6. № 4. С. 9–21.
- Gusev E.Y., Chereshnev V.A., Yurchenko L.N. [Systemic inflammation as a typical pathological process] // Cytokines and Inflammation. (St. Petersburg). 2007. Vol. 6. № 4. P. 9–21. Russian.
- Gusev E.Y., Chereshnev V.A. Системное воспаление: теоретические и методологические подходы к описанию модели общепатологического процесса. Часть 1. Общая характеристика процесса // Патол. физиол. эксп. терапия. 2012. № 4. С. 3–14.
- Gusev E.Y., Chereshnev V.A. [Systemic inflammation: theoretical and methodological approaches to description of general pathological process model. Part I. General characteristic of the process] // Patol. Fiziol. Eksp. Ter. 2012. № 4. P. 3–14. Russian.
- Молекулярные механизмы воспаления: Учебное пособие / Под ред. акад. РАН В.А. Черешнева. Екатеринбург: УрО РАН, 2010. 261 с. [The molecular mechanisms of inflammation: A Textbook] / Ed. V.A. Chereshnev. Yekaterinburg: Ural Branch of RAS, 2010. 261 p. Russian.
- Черешнев В.А., Гусев Е.Ю. Иммунологические и патофизиологические механизмы системного воспаления // Мед. иммунол. 2012. Т. 14. № 1–2. С. 9–20. Chereshnev V.A., Gusev E.Y. [Immunological and pathophysiological mechanisms of systemic inflammation] // Med. Immunol. (St. Petersburg). 2012. Vol. 14. № 1–2. P. 9–20. Russian.
- Abele D., Puntarulo S. Formation of reactive species and induction of anti-oxidant defense systems in polar and temperate marine invertebrates and fish // Comp. Biochem. Physiol. A Mol. Integr. Physiol. 2004. Vol. 138. № 4. P. 405–415.
- Aird W.C. Endothelial cell heterogeneity // Crit. Care Med. 2003. Vol. 31 (4 Suppl.). P. S221–230.
- Bayne C.J. Origins and evolutionary relationships between the innate and adaptive arms of immune systems // Integr. Comp. Biol. 2003. Vol. 43. № 2. P. 293–299.
- Beghdadi W., Madjene L.C., Benhamou, Charles N., Gautier G., Launay P., Blank U. Mast cells as cellular sensors in inflammation and immunity // Front. Immunol. 2011. Vol. 2. P. 37. doi: 10.3389/fimmu.2011.00037.
- Bezemer R., Bartels S.A., Bakker J., Ince C. Clinical review: Clinical imaging of the sublingual microcirculation in the critically ill — where do we stand? // Critical Care. 2012. Vol. 16. № 3. P. 224.
- Bogatcheva N.V., Garcia J.G., Verin A.D. Molecular mechanisms of thrombin-induced endothelial cell permeability // Biochemistry (Moscow). 2002. Vol. 67. № 1. P. 75–84.
- Cecon S., Minnich B., Lametschwandner A. Vascularization of the brains of the Atlantic and Pacific hagfishes, *Myxine glutinosa* and *Eptatretus stouti*: a scanning electron microscope study of vascular corrosion casts // J. Morphol. 2002. Vol. 253. № 1. P. 51–63.
- Clarkson E. Invertebrate Palaeontology and Evolution. Wiley — Blackwell, 1998. 452 p.
- Crivellato E., Ribatti D. The mast cell: an evolutionary perspective // Biol. Rev. Camb. Philos. Soc. 2010. Vol. 85. № 2. P. 347–360.
- Cytokines and chemokines in infectious diseases handbook / Eds. M. Kotb, T. Calandra. Humana Press, 2010. 456 p.
- De Backer D., Donadello K., Taccone F.S., Ospina-Tascon G., Salgado D., Vincent J.L. Microcirculatory alterations: potential mechanisms and implications for therapy // Ann. Intensive Care. 2011. Vol. 1. № 1. P. 27. doi: 10.1186/2110-5820-1-27.
- Doolittle R.F. Coagulation in vertebrates with a focus on evolution and inflammation // J. Inn. Immun. 2010. Vol. 3. № 1. P. 9–16.
- Ellertsdottir E., Berthold P.R., Bouzaffour M., Dufourcq P., Trayer V., Gauron C., Vriz S., Affolter M., Rampon C. Developmental role of zebrafish protease-activated receptor 1 (PAR1) in the cardio-vascular system // PLoS ONE. 2012. Vol. 7. № 7. P. e42131.
- Fazilleau N., Mark L., McHeyzer-Williams L.J., McHeyzer-Williams M.G. Follicular helper T cells: lineage and location // Immunity. 2009. Vol. 30. № 3. P. 324–335.
- Flajnik M.F., Miller K.M., Du Pasquier L. Evolution of the immune system / In: Ed. W.E. Paul. Fundamental Immunology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2003. P. 519–570.
- Forde R.C., Fitzgerald D.J. Reactive oxygen species and platelet activation in reperfusion injury // Circulation. 1997. Vol. 95. № 4. P. 787–789.
- Guo P., Hirano M., Herrin B.R., Li J., Yu C., Sadlonova A., Cooper M.D. Dual nature of the adaptive immune system in lampreys // Nature. 2009. Vol. 459. № 7248. P. 796–801.
- Harmon B.G. Avian heterophils in inflammation and disease resistance // Poult. Sci. 1998. Vol. 77. № 7. P. 972–977.
- Hartenstein V. The neuroendocrine system of invertebrates: a developmental and evolutionary perspective // J. Endocrinol. 2006. Vol. 190. № 3. P. 555–570.
- Hibino T., Loza-Coll M., Messier C., Majeske A.J., Cohen A.H., Terwilliger D.P., Buckley K.M., Brockton V., Nair S.V., Berney K., Fugmann S.D., Anderson M.K., Pancer Z., Cameron R.A., Smith L.C., Rast J.P. The immune gene repertoire encoded in the purple sea urchin genome // Dev. Biol. 2006. Vol. 300. № 1. P. 349–365.
- Jacobson E.R. Infectious diseases and pathology of reptiles. CRC Press, 2007. 736 p.
- Jiang Y., Doolittle R.F. The evolution of vertebrate blood coagulation as viewed from a comparison of puffer fish and sea squirt genomes // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2003. Vol. 100. № 13. P. 7527–7532.
- Kaiser P., Rothwell L., Avery S., Balu S. Evolution of the interleukins // Dev. Comp. Immunol. 2004. Vol. 28. № 5. P. 375–394.
- Kiltz D. Evolution of the cellular stress proteome: from monophyletic origin to ubiquitous function // J. Exp. Biol. 2003. Vol. 206. № 18. P. 3119–3124.
- Lemon M.J., Pack L.A., Forzán M.J. Valvular endocarditis and septic thrombosis associated with a radial fracture in a red-tailed hawk (*Buteo jamaicensis*) // Can. Vet. J. 2012. Vol. 53. № 1. P. 79–82.
- Loof T.G., Schmidt O., Herwald H., Theopold U. Coagulation systems of invertebrates and vertebrates and their roles in innate immunity: the same side of two coins? // J. Innate Immun. 2011. Vol. 3. № 1. P. 34–40.

31. Malagoli D., Sacchi S., Ottaviani E. Lectins and cytokines in celomatic invertebrates: two tales with the same end // *Inv. Surv. J.* 2010. Vol. 7. № 1. P. 1–10.
32. Mantovani A., Sica A., Sozzani S., Allavena P., Vecchi A., Locati M. The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization // *Trends Immunol.* 2004. Vol. 25. № 12. P. 677–686.
33. Montali R.J. Comparative pathology of inflammation in the higher vertebrates (reptiles, birds and mammals) // *J. Comp. Pathol.* 1988. Vol. 99. № 1. P. 1–26.
34. Mosser D.M. The many faces of macrophage activation // *J. Leukoc. Biol.* 2003. Vol. 73. № 2. P. 209–212.
35. Mottin S., Montcel B., de Chatellus H.G., Ramstein S. Functional white-laser imaging to study brain oxygen uncoupling/recoupling in songbirds // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2011. Vol. 31. № 2. P. 393–400.
36. Mulero I., Sepulcre P.M., Meseguer J., Garcia-Ayala A., Mulero V. Histamine is stored in mast cells of most evolutionarily advanced fish and regulates the fish inflammatory response // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2007. Vol. 104. № 49. P. 19434–19439.
37. Müller W., Müller I.M. Origin of the metazoan immune system: identification of the molecules and their functions in sponges // *Integr. Comp. Biol.* 2003. Vol. 43. № 2. P. 281–292.
38. Ng P.M., Jin Z., Tan S.S., Ho B., Ding J.L. The C-reactive protein: a predominant LPS-binding acute phase protein responsive to *Pseudomonas* infection // *J. Endotoxin Res.* 2004. Vol. 10. № 3. P. 163–174.
39. Nonaka M., Miyazawa S. Evolution of the initiating enzymes of the complement system // *Genome Biol.* 2002. Vol. 3. № 1. REVIEWS1001.
40. Nonaka M., Yoshizaki F. Evolution of the complement system // *Mol. Immunol.* 2004. Vol. 40. № 12. P. 897–902.
41. Nurden A.T. Platelets, inflammation and tissue regeneration // *Thromb. Haemost.* 2011. Vol. 105. Suppl. 1. P. S13–33.
42. Ottaviani E., Franchini A., Malagoli D. Inflammatory response in molluscs: Cross-taxa and evolutionary considerations // *Curr. Pharm. Des.* 2010. Vol. 16. № 38. P. 4160–4165.
43. Perkins N.D. Integrating cell-signalling pathways with NF-kappaB and IKK function // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2007. Vol. 8. № 1. P. 49–62.
44. Philipp E.E., Kraemer L., Melzner F., Poustka A.J., Thieme S., Findeisen U., Schreiber S., Rosenstiel P. Massively parallel RNA sequencing identifies a complex immune gene repertoire in the lophotrochozoan *Mytilus edulis* // *PLoS ONE.* 2012. Vol. 7. № 3. e33091.
45. Pozzolini M., Valisano L., Cerrano C., Menta M., Schiaparelli S., Bavestrello G., Benatti U., Giovine M. Influence of rocky substrata on three-dimensional sponge cells model development // *In Vitro Cell. Dev. Biol. Anim.* 2010. Vol. 46. № 2. P. 140–147.
46. Rock K.L., Kono H. The inflammatory response to cell death // *Annu. Rev. Pathol.* 2008. Vol. 3. P. 99–126.
47. Rowley A.F., Powell A. Invertebrate immune systems specific, quasi-specific, or nonspecific? // *J. Immunol.* 2007. Vol. 179. № 11. P. 7209–7214.
48. Russell M.J., Ryan A. Effects of hypoxia on vertebrate blood vessels // *J. Exp. Zool.* 2008. Vol. 309. № 2. P. 55–63.
49. Sainz I.M., Pixley R.A., Colman R.W. Fifty years of research on the plasma kallikrein-kinin system: From protein structure and function to cell biology and in-vivo pathophysiology // *Thromb. Haemost.* 2007. Vol. 98. № 1. P. 77–83.
50. Sakr Y., Dubois M.J., De Backer D., Creteur J., Vincent J.L. Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock // *Crit. Care Med.* 2004. Vol. 32. № 9. P. 1825–1831.
51. Schmaier A.H., McCrae K.R. The plasma kallikrein-kinin system: its evolution from contact activation // *J. Thromb. Haemost.* 2007. Vol. 5. № 12. P. 2323–2329.
52. Schmaier A.A. The evolution of platelet responses to collagen under conditions of hemodynamic flow. Publicly accessible Penn. Dissertations, 2010. Paper 203. 165 p.
53. Shigei T., Tsuru H., Ishikawa N., Yoshioka K. Absence of endothelium in invertebrate blood vessels: significance of endothelium and sympathetic nerve/medial smooth muscle in the vertebrate vascular system // *Jpn. J. Pharmacol.* 2001. Vol. 87. № 4. P. 253–260.
54. Shivaprasad H.L. Pathology of birds — an overview // Presented at C.L. Davis Foundation Conference on Gross Morbid Anatomy of Animals. AFIP, Washington, 2002. 52 p.
55. Smith L.C., Clow L.A., Terwilliger D.P. The ancestral complement system in sea urchins // *Immunol. Rev.* 2001. Vol. 180. P. 16–34.
56. Steinhubl S.R. Platelets as mediators of inflammation // *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 2007. Vol. 21. № 1. P. 115–121.
57. Theoharides T.C., Alysandratos K.D., Angelidou A., Delivanis D.A., Sismanopoulos N. Mast cells and inflammation // *Biochim. Biophys. Acta.* 2012. Vol. 1822. № 1. P. 21–33.
58. Toda H., Saito Y., Koike T., Takizawa F., Araki K., Yabu T., Somamoto T., Suetake H., Suzuki Y., Ootake M., Moritomo T., Nakanishi T. Conservation of characteristics and functions of CD4 positive lymphocytes in a teleost fish // *Dev. Comp. Immunol.* 2011. Vol. 35. № 6. P. 650–660.
59. Tort L., Balasch J.C., Mackenzie S. Fish immune system. A crossroads between innate and adaptive responses // *Immunologia.* 2003. Vol. 22. № 3. P. 277–286.
60. Trivedi N.N., Caughey G.H. Mast cell peptidases: chameleons of innate immunity and host defense // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2010. Vol. 42. № 3. P. 257–267.
61. Tsukamoto K., Kawamura T., Takeuchi T., Beard T.D., Kaiser M.J. Molecular innate immunity in teleost fish: review and future perspectives // *Fisheries for Global Welfare and Environment, 5th World Fisheries Congress.* 2008. P. 263–276.
62. Williams M.J. Drosophila hemopoiesis and cellular immunity // *J. Immunol.* 2007. Vol. 178. № 8. P. 4711–4716.
63. Yeaman M.R. Platelets in defense against bacterial pathogens // *Cell Mol. Life Sci.* 2010. Vol. 67. № 4. P. 525–544.
64. Zarbock A., Polanowska-Grabowska R.K., Ley K. Platelet — neutrophil interactions: linking hemostasis and inflammation // *Blood Rev.* 2007. Vol. 21. № 2. P. 99–111.

## Evolution of inflammation

*E.Yu. Gusev, V.A. Chereshev*

Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch of RAS, Ekaterinburg

**The main stages of inflammatory mechanisms of evolution, beginning from invertebrates, which are characterized by a developed system of innate immunity, local reactions of phagocytes, and certain signs of systemic inflammatory response are classified. In vertebrates, there is a successive development of the adaptive immunity, cytokine network, the blood and lymph microcirculation, and exudative reaction of microvascular system during inflammation. The role of systemic microcirculatory dysfunction as the basis of the pathogenesis of critical states is obvious in mammals, less important in birds, questionable in reptiles and in other vertebrate classes. (Cytokines and Inflammation. 2012. Vol. 11. № 4. P. 5–13.)**

**Key words:** evolution, inflammation, systemic inflammation.