

ОБЗОРЫ

© С. С. ЕДРАНОВ, 2012

УДК 616.216.1-018.73-001-002:547.172.6-031

С. С. Едранов

РОЛЬ ОКСИДА АЗОТА В ПОВРЕЖДЕНИИ И РЕПАРАЦИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ВЕРХНЕЧЕЛЮСТНОЙ ПАЗУХИКафедра гистологии ГБОУ ВПО Владивостокский государственный медицинский университет
Минздравсоцразвития России (690990, г. Владивосток, пр-т Острякова, д. 2)

В обзоре представлены данные литературы и собственных исследований автора о топографии и распределении конститутивной и индуцибельной синтазы оксида азота (NO) и значении NO в механизмах клеточной реорганизации поврежденной слизистой оболочки верхнечелюстной (гайморовой) пазухи. Наличие энзимов показано в цитоплазме призматического эпителия и бокаловидных клеток, фибробластах и тучных клетках подслизистой основы, эндотелии микрососудов и нервных волокнах. Кратко рассмотрены основные закономерности включения межклеточных мессенджеров в потенцирование физиологических эффектов NO при травме и хроническом воспалении слизистой оболочки верхнечелюстной пазухи. Дана оценка цитотоксических и нейропротективных эффектов NO в этих условиях. Полученные данные свидетельствуют в пользу точки зрения, согласно которой суммарный эффект травмы и хронического воспаления рассматривается как результат первичной гибели тканей слизистой оболочки и вторичного распространенного повреждения – апоптоза вблизи места травмы и на отдалении. Активность синтазы NO является значимым фактором, который определяет анти- и проапоптотическое действие NO в разные сроки после повреждения.

Ключевые слова: оксид азота, верхнечелюстная пазуха

THE ROLE OF NITRIC OXIDE IN DAMAGE AND REPARATIONS MUCOUS MEMBRANE MAXILLARY SINUS

S.S. Edranov

This review presents the literature data and own researches of the author on the topography and the distribution of constitutive and inducible NO-synthase and the meaning of NO in the mechanisms of cell reorganization of damaged mucous membrane maxillary sinus. The presence of enzymes shown in the cytoplasm of a prismatic epithelium and the goblet cells, fibroblasts and mast cells mucous basis, endothelium of vessels and nerve fibers. Briefly describes the main regularities of the inclusion of the intercellular messengers in potentiation of the physiological effects NO trauma and chronic inflammation of the mucous membrane maxillary sinus. The estimation is given to the cytotoxic and neuroprotective effects NO in these conditions. The obtained data are argued by the in favour of the view, which considers the cumulative effect of trauma and chronic inflammation as a result of primary death of the tissues of the mucous membranes and secondary widespread damage - apoptosis near the site of injury and at the distance. The activity of NO-synthase is a significant factor, which defines the anti- and proapoptotic NO action at different times after the accident.

Key words: nitric oxide, maxillary sinus

Оксид азота (NO) – универсальный межклеточный мессенджер – представляет собой исключительно важный регулятор физиологических функций [1, 6, 7]. В последние десятилетия стало известно, что главный механизм регуляции NO связан с увеличением внутриклеточной концентрации циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) и активацией через систему G-киназ кальциевых насосов эндоплазматического ретикула [15]. Другим механизмом является активация АДФ-рибозилтрансферазы при участии NO и высвобождение ионов Ca^{2+} из этого второго пула. Наконец, образование NO^+ , одного из промежуточных продуктов метаболизма NO, влияет на проницаемость кальциевых каналов. Обнаружение описанных свойств позволило причислить NO к таким вторичным мессенджерам, как циклический аденозинмонофосфат, цГМФ, Ca^{2+} , инозитолтрифосфат и арахидоновая кислота [6].

Нарушение механизмов регуляции с участием NO отмечают при травме, артериальной гипертензии, ишемии, тромбозах, инфекциях, иммунном ответе, опухолевом росте [5, 42, 53, 56]. Степень продукции NO определяет в конечном счете его эффекторное действие на мишень, которое реали-

зуется по двум основным механизмам: цитотоксическому и цитопротективному.

В настоящей работе представлен обзор новейших представлений о NO-ергической регуляции, репаративных функций в слизистой оболочке верхнечелюстной (гайморовой) пазухи при травме и воспалении.

Идентификация оксида азота в тканях слизистой оболочки верхнечелюстной пазухи

Содержание оксида азота в выдыхаемом воздухе впервые установлено в 1991 г. L. Gustafsson и соавт. [30]. Дальнейшие исследования газа в кондукторных отделах легких потенцировали данные об участии NO в генезе бронхиальной астмы и ряда воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей. Данные гистохимических исследований и количественного биохимического анализа позволяют выделить несколько источников, поддерживающих здесь основной пул NO. Валовый синтез NO неизменно регистрируется в эпителии слизистой оболочки носовых путей и особенно околоносовых пазух (ОНП). Редукция выработки NO отмечается при полной обструкции остиомеатального комплекса и риносинуситах [45]. В организме человека наибольшая концентрация NO определяется именно в ОНП [14]. Этот показатель является преци-

Едранов Сергей Сергеевич – канд. мед. наук, тел. 8(902)556-25-64, e-mail: mobilestom@yandex.ru

зионным методом в диагностике функциональных состояний слизистой оболочки ОНП, а также при лечении заболеваний ОНП [59] и риносинуситов различного генеза [22].

Высокая активность NO-синтазы (NOS) выявляется в железистом эпителии ОНП, поступающих сюда нервных волокнах и эндотелии микрососудов [33, 49]. У грызунов, кролика и человека обнаруживается единообразный паттерн окрашивания на NADPH-диафразу. Ее активность колеблется от умеренной до высокой и очень высокой и определяется по всему эпителию слизистой оболочки [23]. Положительная иммуореактивность к нейрональной NOS локализуется вокруг желез, в стенке мелких артерий и вен, индуцибельный изоэнзим – в покровном и железистом эпителии и клетках воспалительных инфильтратов, а эндотелиальная NOS – в железах собственной пластинки слизистой оболочки и сосудистом эндотелии (рис. 1, а, б на вклейке).

В слизистой оболочке верхнечелюстной пазухи человека идентифицирована кальцийнезависимая индуцибельная NOS (iNOS). Энзим находится преимущественно в растворимой форме, менее зависим от кальмодулина и может экспрессироваться в эпителиальных клетках. Иммуореактивность к iNOS наблюдается в шиповатом слое, нейрональная NOS локализуется главным образом в подапикальной части эпителия, а эндотелиальная NOS – только в наиболее апикальной части эпителия (рис. 1, в на вклейке). Таким образом, самой распространенной изоформой в слизистой оболочке ОНП, по всей видимости, является iNOS. За выработку NO отвечает активная мембранно-связанная изоформа энзима; другая изоформа NOS – растворимая – находится в цитоплазме эпителиоцита в неактивном состоянии [36]. Мембранно-связанную форму NOS инактивируют кальмодулинзависимые протеинкиназы, которые стимулируют фосфорилирование каталитических субъединиц фермента. В результате перемещения фосфорилированной неактивной формы NOS из плазматической мембраны в гиалоплазму последняя изолируется от процессов синтеза и экскреции NO, а цитозольный компартмент приобретает резистентность к токсичности NO и не регулируется в сторону понижения активности системными стероидами. Внутривенное введение L-аргинина повышает уровень NO в полости носа до 35% [40].

Удельная концентрация NO в просвете бронхов составляет 7 ± 4 ppb, а в полости носа и носоглотке достигает 900–1000 ppb [34]. При этом уровень атмосферного NO, по данным хемилюминесценции, не влияет на концентрацию молекул NO в выдыхаемом воздухе [2, 54]. Следует отметить, что экзогенный NO может, однако, диффундировать в эпителий слизистой оболочки полости носа и включаться в метаболический цикл NOS [40].

Следует подчеркнуть, что уровень NO в ОНП всегда значительно выше, чем в полости носа [12, 44]. Средняя концентрация NO в клиновидной (основной) пазухе у человека составляет 2575 ppb, в верхнечелюстной (гайморовой) пазухе – 6792 ppb [34]. Эта разница может быть связана с физической нагрузкой и гемодинамическими факторами [32, 46, 53]. Если при обструктивном синдроме уровень NO обычно значительно выше базального, то интенсивные нагрузки, напротив, снижают его выработку [46, 57].

К факторам, влияющим на содержание NO в полости носа и ОНП, относятся также гипоксия (при давлении кислорода менее 10% от нормы), компоненты табачного дыма, ингибирующие синтез NOS, а также некоторые бактерии [11, 17, 24].

Большинство исследователей признают, что в условиях физиологической нормы NO, помимо своих «стандартных» функций, может осуществлять локальную регуляцию мукоцилиарной активности в верхних дыхательных путях [34, 52]. Так, экзогенное подведение L-аргинина или нитропруссид натрия ведет к усилению колебательных движений ресничек слизистой оболочки, выстилающей полость носа [16]. Это явление коррелирует с изменениями активности NADPH-диафоразы (NADPH-d) в клетках слизистой оболочки верхнечелюстной пазухи и поступающих сюда нервных волокон [50].

Оксид азота как трофический фактор

Трофическая активность NO неразрывно связана с его цитопротективным эффектом в условиях гипоксии, травмы или воспаления [61]. А. Wilkins и А. Compston [62] впервые показали, что NO могут секретировать формирующиеся аксоны, прорастающие в окружающую ткань в процессе восстановления после травмы. В серии работ [27, 58] показано, что NO функционирует в этих условиях как нейротрофин, подобно фактору роста нервов, нейротрофину-3 и мозговому нейротрофическому фактору (BDNF).

Взаимосвязь функциональных пулов NO и нейротрофинов продемонстрирована при регенерации утраченных клеток эпителия и соединительной ткани кожи и слизистой оболочки кишечника [47]. В этой ситуации NO выполняет функцию стыковочного звена в пространственных взаимодействиях между клетками. Предполагается, что эти эффекты поддерживаются NO-опосредованной вазодилатацией и положительным влиянием газа на процессы метаболической компенсации повреждения.

Тесная взаимосвязь сигнальных мессенджеров, а также общность их триггерных механизмов позволяет наряду с локальным воздействием на них использовать модулирующие влияния через системы регуляторов, осуществляющих контроль за экспрессией вторичных клеточных мессенджеров, цитокинов и других сигнальных молекул, а также за запуском генетических программ апоптоза, антиапоптозной защиты, усиления трофического обеспечения [19, 41]. Такие модуляторные влияния устраняют общую дезинтеграцию во взаимодействиях сложных и часто разнонаправленных молекулярно-биохимических механизмов, возникающих при травме или воспалении, восстанавливая их нормальный баланс. Очевидно, NO в этих процессах играет ключевую регулируемую роль. Избирательность такого действия объясняется уникальными свойствами молекулы NO. Малая величина, отсутствие заряда, наличие одного электрона с неспаренным спином придают ему высокую реакционную способность и проницаемость. Напротив, короткий (не более 10 мс) период полужизни молекулы существенно ограничивает ареал ее максимальной активности, который едва превышает 7 мкм [6, 7]. Молекулярные свойства оксида азота препятствуют его депонированию во внутриклеточных органеллах, однако идеально подходят для быстрой пространственной сигнализации между соседними клеточными элементами. Специфичность и направленность регуляторного действия NO зависит, с одной стороны, от типа клеток-мишеней, имеющих развитую систему цГМФ-зависимой трансдукции и достаточный уровень растворимой гуанилатциклазы – внутриклеточного рецептора NO, а с другой – от физиологического состояния клеток-эффекторов, экспрессирующих различные изоформы NOS.

Несмотря на то что молекулы NO в свободном состоянии существуют всего несколько секунд, длительность их действия может измеряться часами [37]. Образование эндогенного NO в ответ на какое-либо изменение внутренней среды приводит к высвобождению ряда других регуляторов, в том числе и модуляторных пептидов, для которых NO-зависимый сигнал является индуктором. Эффекторная последовательность этих факторов образует так называемый регуляторный континуум, где их совместное действие однонаправленно, а конечный эффект будет суммированным и продолжительным [55]. Так, NO способен регулировать активность про- и противовоспалительных цитокинов через модуляцию активности их рецепторов [29]. При этом восстановление нормального баланса цитокинов происходит более эффективно, чем при воздействии на отдельные цитокиновые системы [55]. Как правило, подобные «цитокиновые» эффекты сопровождаются влиянием на образование NO и проявляют выраженные трофические и генераторные свойства [26].

Мы исследовали показатели активности NOS в слизистой оболочке гайморовой пазухи при экспериментальной деаф-

ферментации верхнечелюстного нерва у крыс. В 1-е сутки после рассечения нерва наблюдается резкое сморщивание и уплотнение эпителиального пласта на фоне избыточной активности iNOS. Если в течение 1-х суток изменения, наблюдаемые на стороне, противоположной месту пересечения нерва, не отличались от контроля, то, начиная с 3 сут эксперимента, происходит динамическая перестройка активности фермента в тканях слизистой оболочки как ипси-, так контралатеральной пазухи. Нервные проводники сохраняют небольшую активность NADPH-d, они истончаются, уменьшается число и размеры варикозных утолщений. Уже в 1-е сутки после деафферентации на NADPH-d/iNOS начинают активно реагировать тучные клетки с признаками частичной или полной дегрануляции (рис. 2 на вклейке). Изменения активности iNOS, хотя и не столь явно выраженные, но заметные, происходят также на стороне, противоположной повреждению, и, вероятно, имеют компенсаторный характер.

Состояние синтазы оксида азота при травме и хроническом воспалении

NO оказывает непосредственное влияние на выраженность воспалительной экссудации в околоносовые пазухи [14]. В настоящее время получены твердые доказательства вовлечения NO в патогенез аллергического и неаллергического ринита, хронического риносинусита и бронхиальной астмы, при которых уровень назального NO резко повышается [9, 20].

В середине 80-х годов XX века внимание морфологов привлек тот факт, что активация макрофагов и нейтрофилов сопровождается усиленным синтезом NO. Оказалось, что в этих иммунокомпетентных клетках NO участвует в регуляции NADPH-оксидазной системы и модуляции иммунного ответа. В настоящее время эти данные сложились в целостное представление об NO как факторе, направляющем развитие воспалительного процесса во всех тканевых системах [8]. Кроме того, избыточная продукция газа сама по себе может явиться причиной апоптоза и некроза различных клеток при травме, опухолевом росте, шоковых состояниях [4]. Особенно чувствительны к действию NO эпителиоциты, нервные и мышечные волокна, стволовые и камбиальные клетки. Основная роль в поддержании этих состояний отводится индуцибельной изоформе NOS.

Причины индукции фермента в слизистой оболочке могут быть инициированы дегенеративными, метаболическими и ишемическими изменениями, которые неизбежно возникают в результате травмы или воспаления самого разного генеза. Появление активности iNOS в тканях полости носа и ОНП отмечается при действии бактериальных эндотоксинов и провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухолей, интерферона γ и интерлейкина (IL) [28]. Содержание NO в этих условиях коррелирует с функциональным состоянием слизистой оболочки ОНП. Так, вызванная отеком обтурация носовых ходов ведет к нарастанию отрицательного давления внутри ОНП, а возникающая при этом гипоксия индуцирует экспрессию NOS в тканях слизистой оболочки ОНП [12]. Индукция NOS обратима и имеет адаптивный характер. Как правило, с момента индукции и до начала выработки NO проходит несколько часов и именно в течение этого периода происходит транскрипция и экспрессия белковых субъединиц фермента [36]. В свою очередь последствия индукции фермента связаны с деструктивными и/или протективными влияниями NO на ближайшее микроокружение [51].

Данные клинических и биохимических исследований показывают, что описанные механизмы модуляторного действия NO сходным образом функционируют во всех тканях, в которых отмечается развитие посттравматической гибели клеток [25]. Роль NO в этих процессах сводится, главным образом, к цитотоксическому действию молекулы на мишень [48], последовательность «включения» этих факторов, однако, не всегда совпадает с динамикой активности NOS, что позволяет предполагать наличие альтернативных, цитопротективных и противопоптозных эффектов NO.

При исследовании материала гайморовой пазухи, взятого после реконструкции скулы верхнечелюстного комплекса или при хроническом риносинусите, нами установлено значительная редукция NO-синтезирующих фибробластов и тучных клеток в глубоких слоях слизистой оболочки, однако в эпителиальном слое и подслизистой основе подобных изменений не выявлено [3]. Возможно, наиболее важным в этой серии исследований явилось следующее наблюдение: оказалось, что уменьшение количества NADPH-d-позитивных макрофагов и фибробластов сопровождалось нарастанием в них апоптотического индекса. Напротив, NADPH-d-позитивные эпителиоциты остаются резистентными к повреждающим воздействиям в условиях хронического воспаления и практически не подвергаются апоптозу [3].

Активная экспрессия iNOS обнаруживается в зонах тканевого воспаления ОНП, где основной пул фермента сосредоточен в цитоплазме нейтрофилов, эозинофилов, моноцитов и макрофагов [10, 44]. По периферии таких очагов обычно располагаются iNOS-иммунопозитивные фибробласты [8]. Поведение NO в этой ситуации связано с его быстрой реакционной способностью и цитотоксичностью в отношении бактерий, грибов или опухолевых клеток. Влияние NO потенцируется взаимодействием с супероксидными группами (O_2^-) и образованием пероксинитритов ($ONOO^-$). Последние в свою очередь распадаются на высокореактивные свободные радикалы OH и NO_2 – окончательные эффекторы токсичности NO, ингибирующие дыхательную цепь митохондрий [7].

Деструктивное действие NO реализуется через участие газа в деаминации молекул ДНК и потенцирует энергетический дисбаланс клетки. Как установлено, этот процесс унифицирован во всех типах клеток и сводится к активации поли(АДФ-рибоза)-полимеразы, которая катализирует присоединение дополнительных фрагментов АДФ-рибозы к белкам-гистонам и ДНК [8]. Кроме того, NO стимулирует АДФ-зависимое рибозилирование глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы, следующую за этим инактивацию фермента и нарушение реакций гликолиза [35]. NO-зависимое повреждение ДНК, активация поли(АДФ-рибоза)-полимеразы и рибозилирование нуклеиновых белков способствуют истощению и гибели патогенных клеток и микроорганизмов также за счет проапоптотического эффекта NO.

Включение NO в структуру воспалительных реакций дополняется его иммуномодулирующим действием. Эта активность опосредована экспрессией iNOS в цитоплазме тучных клеток и эозинофильных лейкоцитов при участии гистамина и ряда цитокинов, таких как интерферон γ , фактор некроза опухолей α , IL-1, IL-4, IL-1 β [5, 60]. Значительная продукция NO противостоит вазоконстрикторному действию медиаторов воспаления, замедляет дальнейшее выделение гистамина из тучных клеток и запускает апоптоз нейтрофилов. Высокие дозы NO, однако, могут привести к прогрессированию эозинофильного воспаления, повреждению эндотелия и альвеолярного эпителия [63]. Кроме того, ряд цитокинов (IL-4, IL-10) и глюкокортикоиды оказывают супрессирующее воздействие на продукцию iNOS и выработку NO макрофагами [8]. Для синтеза NO в цитозоле макрофагов требуется NADPH. Этот же кофермент необходим для образования кислорода с образованием супероксид-цитотоксической макрофагальной системы. Эта последняя конкурирует с NO за овладение одним и тем же коферментом, так как каталаза одновременно ингибирует и синтез NO, и амобоцидную активность макрофагов [26].

Про- и противовоспалительное действие NO можно рассматривать как взаимосвязанные элементы. При патологических состояниях в результате экспрессии индуцибельной изоформы NOS уровень выработки NO резко повышается, достигая критических параметров, при которых его деструктивные эффекты становятся преобладающими. Они реализуются посредством вторичного образования токсических супероксиданиона и пероксинитрита. Избыточная выработка NO может также активировать апоптоз воспалительных клеток [21].

С учетом роли свободных радикалов и NO в развитии апоптоза ведутся активные поиски веществ, способных препятствовать их токсическому воздействию на клетку [31, 39].

NO способен стимулировать развитие апоптоза через непосредственное влияние молекулы на экспрессию p53 и цитокины [19]. Необходимо отметить, что подобные эффекты NO срабатывают только при его высоких концентрациях и массивной индукции NOS. Вместе с тем низкая активность энзима и соответствующие низкие показатели выработки NO могут активировать индукцию трофических факторов и, таким образом, предотвращать развитие апоптоза [19].

Показано, что при травме и/или хроническом воспалении NO способен усиливать потенциал мембраны митохондрий и изменять химическую структуру цитохрома C. В результате этого происходит повреждение структуры цитохрома и высвобождение его из митохондрий, что в свою очередь активирует каспазу-3 [13]. In vitro установлено разрушающее действие NO на клеточную ДНК [43]. Вместе с тем гистохимические исследования почек in vivo выявили значительное нарастание интенсивности апоптоза в клетках, в которых была наиболее выражена экспрессия NOS [18]. Это свидетельствует о действии iNOS и провоспалительных цитокинов, вырабатываемых макрофагами, в качестве триггерного механизма развития апоптоза, что приводит к клеточной альтерации. В то же время имеются данные об антиапоптозном действии NO, согласно которым NO стабилизирует каспазы, препятствуя их активации и блокируя Fas-индуцированный путь развития программированной гибели клеток [38].

Развитие апоптоза и степень выработки NO в клетках слизистой оболочки верхнечелюстной пазухи у человека и крыс представляет собой взаимозависимый механизм. Активность NOS является значимым фактором, который определяет апоптогенное и/или антиапоптотическое действие NO в разные сроки после травматического повреждения. Можно выделить 2 основных направления развития этого процесса: предотвращение вторичного повреждения клеток путем влияния NO на апоптоз и стимуляция трофики и регенераторных способностей слизистой оболочки.

Рассмотренные нами данные позволяют суммировать основные модуляторные эффекты NO при повреждении и регенерации клеток слизистой оболочки верхнечелюстной пазухи:

- нормализация микроциркуляции за счет вазодилатации, антиагрегантного и антикоагулянтного действия NO;
- бактерицидное действие как собственным, так и опосредованным пероксинитритом, образующимся в тканях при взаимодействии NO с супероксид-анионом ($\text{NO} + \text{O}_2^- = \text{ONOO}^-$);
- индукция фагоцитоза бактерий нейтрофилами и макрофагами;
- активация антиоксидантной защиты;
- улучшение нервной проводимости (нейротрансмиссии);
- регуляция специфического и неспецифического иммунитета;
- регуляция апоптоза и предотвращение патологического рубцевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ванин А. Ф. // Биохимия. – 1998. – Т. 63, вып. 7. – С. 867–869.
2. Вознесенский Н. А. // Рос. ринол. – 1999. – № 4. – С. 25–29.
3. Едранов С. С. // Бюл. экспер. биол. – 2012. – Т. 153, № 4. – С. 518–523.
4. Калинин С. Г., Матвеева Н. Ю. // Морфология. – 2007. – Т. 131, № 2. – С. 16–28.
5. Покровский В. И., Виноградов Н. А. // Тер. арх. – 2005. – № 1. – С. 82–87.
6. Реутов В. П., Сорокина Е. Г., Охотин В. Е., Косицын Н. С. Циклические превращения оксида азота в организме млекопитающих. – М., 1997.

7. Реутов В. П. // Изв. РАМН. – 2000. – С. 35–41.
8. Сомова Л. М., Плеханова Н. Г. // Вестн. ДВО РАН. – 2006. – № 2 – С. 77–80.
9. Филиппова Н. А., Каминская Л. Ю., Михаленкова И. В. // Клини. лаб. диагн. – 2006. – № 8. – С. 3–9.
10. Abba A. A. // Ann. Thorac. Med. – 2009 – Vol. 4, N 4. – P. 173–181.
11. Al-Ali M. K., Howarth P. H. // Respir Med. – 1998 – Vol. 92, N 5. – P. 701–715.
12. Andersson J. A., Cervin A., Lindberg S. et al. // Acta Otolaryngol. – 2002. – Vol. 122, N 8. – P. 861–865.
13. Bauer G. // Anticancer Res. – 2000. – Vol. 20. – P. 4115–4139.
14. Bommarito L., Guida G., Heffler E. et al. // Ann. Allergy Asthma Immunol. – 2008. – Vol. 101, N 4. – P. 358–362.
15. Borutaite V., Morkuniene R., Brown G. C. // FEBS Lett. – 2000. – Vol. 467. – P. 155–159.
16. Bruce C. T., Zhao D., Yates D. H., Thomas P. S. // Inflammopharmacology. – 2010. – Vol. 18, N 1. – P. 9–16.
17. Chambers D. C., Carpenter D. A., Ayres J. G. // J. Appl. Physiol. – 2001 – Vol. 91, N 5. – P. 1924–1930.
18. Chertin B., Rolle U., Farkas H. // Pediatr. Surg. Int. – 2002. – Vol. 18. – P. 630–634.
19. Choi B. M., Pae H. O., Jang S. I. et al. // J. Biochem. Mol. Biol. – 2002 – Vol. 35, N 1. – P. 116–126.
20. Craig T. J. // Allergy Asthma Proc. – 2010. – Vol. 31, N 2. – P. 96–102.
21. Crosswhite P., Sun Z. // J. Hypertens. – 2010. – Vol. 28, N 2. – P. 201–212.
22. Degano B., Genestal M., Serrano E. et al. // Chest. – 2005. – Vol. 128, N 3. – P. 1699–1705.
23. de Winter-de Groot K. M., van der Ent C. K. // Eur. J. Clin. Invest. – 2009. – Vol. 39, N 1. – P. 72–77.
24. Dillon W. C., Hampl V., Shultz P. J. et al. // Chest. – 1996. – Vol. 110, N 4. – P. 930–938.
25. Dubikov A. I., Kalinichenko S. G. Small molecules regulating apoptosis in the synovium in rheumatoid arthritis // Scand. J. Rheumatol. – 2010. – Vol. 39, N 5. – P. 368–372.
26. Estevez A. G., Jordan J. // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2002. – Vol. 962. – P. 207–211.
27. Estevez A. G., Sahawneh M. A., Lange P. S. et al. // J. Neurosci. – 2006 – Vol. 26, N 33. – P. 8512–8516.
28. Guida G., Rolla G., Badiu I. et al. // Chest. – 2010 – Vol. 137. – P. 658–664.
29. Gurgul-Convey E., Lenzen S. // J. Biol. Chem. – 2010. – Vol. 285, N 15. – P. 11 121–11 128.
30. Gustafsson L. E., Leone A. M., Persson M. G. et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 1991. – Vol. 181, N 2. – P. 852–857.
31. Ho P. K., Hawkins C. J. // FEBS J. – 2005. – Vol. 272. – P. 5436–5453.
32. Imada M., Iwamoto J., Nonaka S. et al. // Eur. Respir. J. – 1996. – Vol. 9, N 3. – P. 556–559.
33. Jorissen M., Lefevere L., Willems T. // Allergy. – 2001. – Vol. 56, N 11. – P. 1026–1033.
34. Kirihene R. K., Rees G., Wormald P. J. // Am. J. Rhinol. – 2002. – Vol. 16, N 5. – P. 261–264.
35. Landis B. N., Lacroix J. S. // Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg. – 2009. – Vol. 17, N 1. – P. 18–22.
36. Lundberg J. O. // Anat. Rec. (Hoboken). – 2008. – Vol. 29, N 11. – P. 1479–1484.
37. Malinski T., Taha Z., Grunfeld S. et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 1993. – Vol. 193. – P. 1076–1082.
38. Manick J. B., Hausladen A., Liu L. et al. // Science. – 1999. – Vol. 284. – P. 651–654.
39. Muresanu D. F. Neurotrophic Factors. – Bucuresti, 2003.
40. Nakano H., Ide H., Ogasa T. et al. // J. Appl. Physiol. – 2002. – Vol. 93, N 1. – P. 189–194.
41. Niidome T., Morimoto N., Iijima S. et al. // Eur. J. Pharmacol. – 2006. – Vol. 548, N 1–3. – P. 1–8.
42. Nikolovska S., Pavlova L., Ancevski A. et al. // Acta Dermatovenerol. Croat. – 2005. – Vol. 13, N 4. – P. 242–246.
43. Nitsch D. D., Ghilardi N., Muhl H. et al. // Am. J. Pathol. – 1997. – Vol. 150. – P. 889–900.
44. Pasto M., Serrano E., Urocoste E. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2001 – Vol. 163, N 1. – P. 145–151.
45. Petruson K., Stalfors J., Jacobsson K. E. et al. // Rhinology. – 2005. – Vol. 43, N 1. – P. 18–23.
46. Qian W., Sabo R., Ohm M. et al. // Laryngoscope. – 2001. – Vol. 111, N 9. – P. 1603–1607.
47. Raap U., Kapp A. // G. Ital. Dermatol. Venereol. – 2010 – Vol. 145,

- N 2. – P. 205–211.
48. Raff M. C., Barres B., Burne J. E. et al. // Science. – 1993. – Vol. 262. – P. 695–700.
49. Riederer A., Held B., Wörl J., Unger J. // Laryngorhinootologie. – 1996. – Bd 75, N 10. – S. 584–589.
50. Runer T., Cervin A., Lindberg S., Uddman R. // Otolaryngol. Head Neck Surg. – 1998. – Vol. 119, N 3. – P. 278–287.
51. Sánchez Crespo A., Hallberg J., Lundberg J. O. et al. // J. Appl. Physiol. – 2010. – Vol. 108, N 1. – P. 181–188.
52. Schlosser R. J., Czaja J. M., Yang B., McCaffrey T. V. // Otolaryngol. Head Neck Surg. – 1995. – Vol. 113, N 5. – P. 582–588.
53. Serrano C., Valero A., Picado C. // Arch. Bronconeumol. – 2004. – 40, N 3. – P. 222–230.
54. Silkoff P. E., Robbins R. A., Gaston B. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. – 2000. – Vol. 105, N 3. – P. 438–448.
55. Themos K. // Mol. Cell. Endocrinol. – 2008. – Vol. 286, N 1–2. – P. 49–57.
56. Thomas M. S., Zhang W., Jordan P. M. et al. // J. Neuroinflam. – 2005. – Vol. 2. – P. 19–27.
57. Torretta S., Bossi A., Capaccio P. et al. // Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. – 2010. – Vol. 74, N 6. – P. 689–693.
58. Tzeng S. F., Huang H. Y. // J. Cell Biochem. – 2003. – Vol. 90, N 2. – P. 227–233.
59. Valero A., Serrano C., Bartra J. et al. // J. Investig. Allergol. Clin. Immunol. – 2009. – Vol. 19, N 6. – P. 488–493.
60. Weinberger B., Fakhrzadeh L., Heck D. E. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1998. – Vol. 158, N 3. – P. 931–938.
61. Wilkins A., Nikodemova M., Compston A. // Neuron Glia Biol. – 2004. – Vol. 1, N 3. – P. 297–305.
62. Wilkins A., Compston A. // J. Neurochem. – 2005. – Vol. 92, N 6. – P. 1487–1496.
63. Zamora R., Vodovotz V., Billiar T. R. // Mol. Med. – 2000. – Vol. 6, N 5. – P. 347–373.

Поступила 04.09.12

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 612.017.11:547.964.4

Е. В. Кулакова, В. М. Елизарова, А. Н. Пампура

ЭНДОГЕННЫЕ АНТИМИКРОБНЫЕ ПОЛИПЕПТИДЫ – ФАКТОРЫ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ЗАЩИТЫ ОРГАНИЗМА

Кафедра детской терапевтической стоматологии МГМСУ (127206, г. Москва, ул. Вучетича, д. 9, А); ФГБУ Московский научно-исследовательский институт педиатрии и детской хирургии Минздравсоцразвития России, Москва

Несмотря на успехи в лечении стоматологических заболеваний кариес, его осложненные формы и патология слизистой оболочки полости рта часто встречаются у детей. Доказана четкая связь между состоянием полости рта и общим соматическим статусом ребенка, состоянием его иммунитета.

Одним из малоизученных компонентов системы врожденного иммунитета являются антимикробные пептиды (АМП). АМП встречаются практически во всех физиологических жидкостях, а также эпителии кожи и слизистых оболочках.

Пептиды важны в полости рта, где микробная флора присутствует в высокой концентрации постоянно; АМП являются естественными антибиотиками, которые обеспечивают первую линию обороны от широкого спектра возбудителей. Выделяют три основные группы АМП по аминокислотному составу и трехмерной структуре: α-спиральные пептиды без цистеина (кателицидины), пептиды с тремя дисульфидными связями (α- и β-дефензины) и пептиды с высоким количеством аминокислот (гистатин). Последние исследования доказывают важность дефензинов и кателицидина в качестве антибактериальных агентов полости рта, в то время как гистатин обладает выраженной противогрибковой активностью и препятствует образованию микробной пленки на поверхности зуба.

Ключевые слова: антимикробные полипептиды, α-, β-дефензины, кателицидины, атопический дерматит

PAMPURA ENDOGENOUS ANTIMICROBIAL POLYPEPTIDES - FACTORS OF NONSPECIFIC PROTECTION OF THE ORGANISM

E.V. Kulakov, V.M. Elizarova, A.N.

Despite advances in the treatment of oral diseases, dental caries, its complicated forms and diseases of the mucous membranes of the oral cavity are often found in children. Proved a clear link between the state of the oral cavity and the General somatic status of the child, the state of his immunity.

One of the neglected components of the innate immune system are antimicrobial peptides (AMP). AMP can be found virtually in all physiological liquids, as well as the epithelium of the skin and mucous membranes.

Peptides are important in the oral cavity, where microbial flora is present in high concentration constantly; AMP are natural antibiotics, which provide the first line of defense against a wide range of pathogens. There are three main groups of amino acid composition and the three-dimensional structure: α-helical peptides without cysteine (cathelicidins) peptides with three disulfide bonds (α- and β-defensine), and peptides with a high number of amino acids (histatin). Recent studies show the importance of defensine and cathelicidin as antibacterial agents of the mouth, while histatine has a pronounced anti-fungal and prevents the formation of microbial film on the surface of the tooth.

Key words: antimicrobial polypeptides, α-, β-defensines, cathelicidins, atopic dermatitis

Введение

В физиологических реакциях организма, направленных на поддержание генетического постоянства внутренней среды,

Кулакова Елена Владимировна – аспирант каф. детской терапевтической стоматологии МГМСУ, тел. 8(985)231-61-21, e-mail: Ek79@bk.ru

наиболее важную роль играют факторы врожденного иммунитета, а именно естественная резистентность против микроорганизмов и клеток, инфицированных внутриклеточными микробами. Врожденный иммунитет – это наследственно закрепленная система защиты многоклеточных организмов от любых патогенов. Он обеспечивает распознавание и элиминацию микроорганизмов в первые часы их вторжения и выработку сигналов, обуславливающих формирование адап-

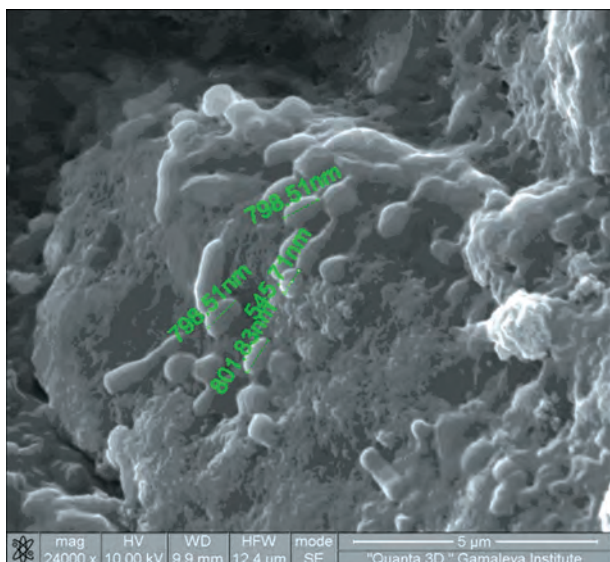


Рис. 6. Электронограмма до воздействия ФТД.

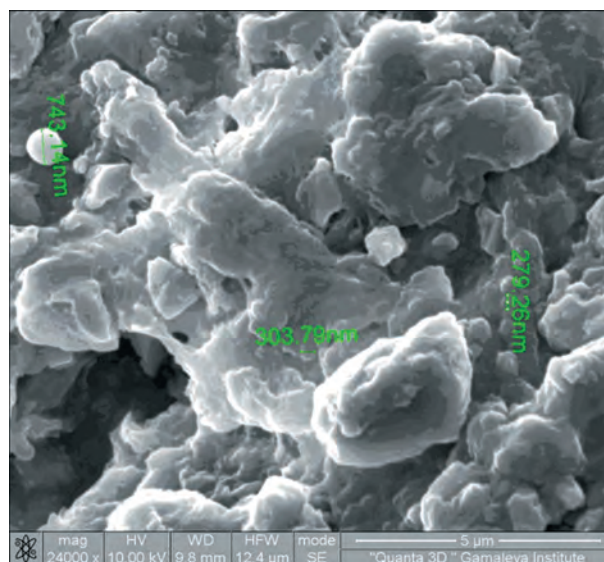


Рис. 7. Электронограмма после проведения ФТД.

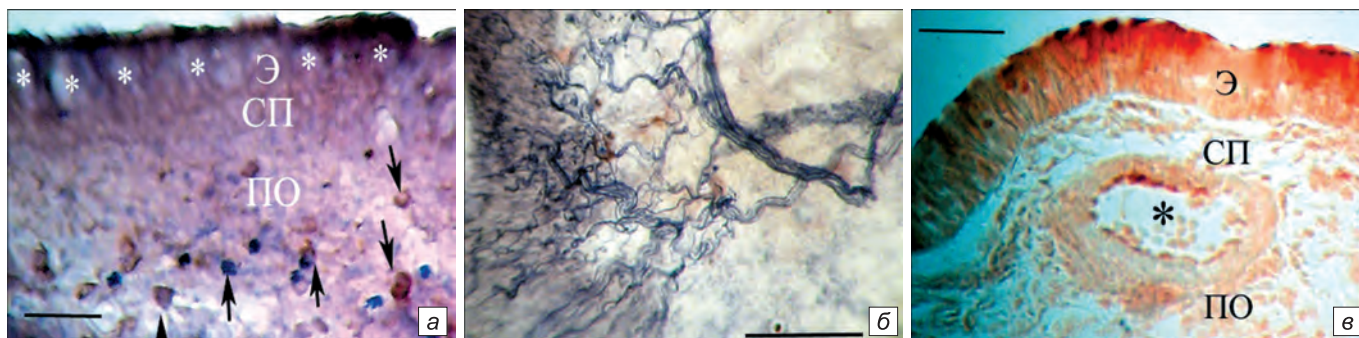


Рис. 1. Топография NO-синтазы в слизистой оболочке верхнечелюстной пазухи.

a – NADPH-d в слизистой оболочке верхнечелюстной пазухи крысы. Звездочки – бокаловидные клетки эпителиального слоя (Э); СП – собственная пластинка; ПО – подслизистая основа. Стрелки – NADPH-d-положительные тучные клетки. Масштаб 100 мкм; *б* – aberrантные NADPH-d-положительные нервные волокна на 3-и сутки после деафферентации верхнечелюстного нерва. Волокна имеют четкий извитой ход и варикозную поверхность. Масштаб 50 мкм; *в* – локализация iNOS в слизистой оболочке верхнечелюстной пазухи крысы. Реагируют поверхностные участки перикарионов единичных эпителиоцитов и некоторые элементы рыхлой волокнистой соединительной ткани. Э – эпителиальный слой; СП – собственная пластинка слизистой оболочки; ПО – подслизистая основа. Звездочкой отмечен просвет крупного сосуда с iNOS-иммунореактивными эндотелиоцитами. Масштаб 100 мкм.

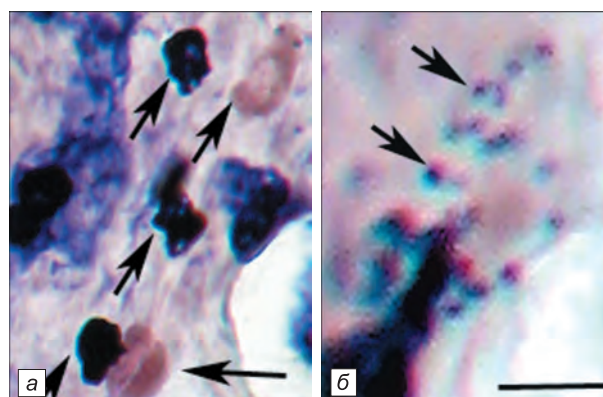


Рис. 2. NADPH-d в тучных клетках слизистой оболочки верхнечелюстной пазухи в отдаленный период после повреждения верхнечелюстного нерва.

a – различные стадии дегрануляции тучных клеток (стрелки). Масштаб 10 мкм; *б* – полная дегрануляция тучной клетки. NADPH-d-положительные гранулы (стрелки) свободно располагаются в перичеселлюлярной ткани. Масштаб 10 мкм.