

ЛЕКЦИИ ДЛЯ СТУДЕНТОВ, ОРДИНАТОРОВ И АСПИРАНТОВ LECTURES FOR STUDENTS, INTERNS AND POSTGRADUATES

ВОСПАЛЕНИЕ – ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЙ ПАТОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС: ЛЕКЦИЯ 1 (АЛЬТЕРАЦИЯ, СОСУДИСТЫЕ РЕАКЦИИ)

Серебренникова С.Н., Семинский И.Ж., Гузовская Е.В., Гуцол Л.О.

ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, Иркутск, Россия

РЕЗЮМЕ

Лекция посвящена одному из самых широко распространённых типовых процессов в патологии и медицинской практике – воспалению, а также его негативным последствиям, что и определяет актуальность данной темы. Воспаление является основой подавляющего числа заболеваний, сочетает в себе как защитные, так и повреждающие элементы. Данная двойственность процесса подчёркивается на протяжении всей лекции. Акцентируется внимание как на роли воспаления как протективного механизма, так и на его негативных последствиях. В первой части лекции описаны причины и механизмы, приводящие к развитию воспаления, последствия повреждения тканей (ацидоз, гиперонкия, гиперосмия, синтез и выделение медиаторов). Значительное внимание уделено источникам, а также различным аспектам действия медиаторов воспаления, в особенности цитокинов, имеющих как провоспалительные, так и противовоспалительные эффекты. Показана логическая взаимосвязь в процессе смены фаз микроциркуляторных изменений в воспалительном очаге (спазм микрососудов, артериальная гиперемия, венозная гиперемия, стаз). Изменения микроциркуляторного кровотока закономерно сопровождаются повышением проницаемости сосудов и развитием экссудации. Охарактеризованы механизмы повышения сосудистой проницаемости на раннем и позднем этапах. Приведены свойства основных видов экссудатов и особенности их формирования.

Ключевые слова: воспаление, альтерация, цитокины, нейтрофилы, макрофаги, медиаторы, флогоген, экссудация

Для цитирования: Серебренникова С.Н., Семинский И.Ж., Гузовская Е.В., Гуцол Л.О. Воспаление – фундаментальный патологический процесс: лекция 1 (альтерация, сосудистые реакции). *Байкальский медицинский журнал*. 2023; 2(2): 53-64. doi: 10.57256/2949-0715-2023-2-2-53-64

INFLAMMATION AS A FUNDAMENTAL PATHOLOGICAL PROCESS: LECTURE 1 (ALTERATION, VASCULAR REACTIONS)

Serebrennikova S.N., Seminsky I.Z., Guzovskaija E.V., Gutsol L.O.

Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia

ABSTRACT

Inflammation is the most widespread pathological process in medical practice. It is the basis for the vast majority of diseases. In this connection, the topic is actual for any medical student, as well as for a doctor of any specialty. Local signs of inflammation (redness, swelling, heat, pain, dysfunction) were described more than two thousand years ago. Like any typical pathological process, inflammation includes protective and damaging reactions. Their knowledge is very important for understanding the pathogenesis of inflammatory diseases. The first part of the lecture describes the causes and mechanisms causing the development of inflammation, as well as the consequences of tissue damage (acidosis, hyperonkia, hyperosmia, synthesis and release of inflammatory mediators). Inflammatory mediators are biologically active substances which regulate all reactions in the focus of inflammation. Various cells (neutrophils, macrophages, lymphocytes, endothelial cells, hepatocytes, etc.) can be sources of mediators. By origin, mediators are divided into cell-derived (biogenic amines, derivatives of arachidonic acid, lysosomal enzymes and reactive oxygen species, cytokines) and plasma-derived (components of the complement system, kinins and the hemostasis system). There are pro-inflammatory (they increase inflammatory response) and anti-inflammatory mediators. The influence of inflammatory mediators causes the changes in microcirculatory blood flow (vasospasm, arterial hyperemia, venous congestion, stasis) and development of the exudation. Exudation is caused by an increase in the permeability of microvessels, its mechanisms are different. The composition of the exudate is determined by the cause of the inflammation and the degree of tissue damage; the spectrum and amount of chemoattractants also influence the type of exudate. The main types of exudates are serous, purulent, fibrinous, hemorrhagic, ichorous, catarrhal.

Key words: *inflammation, alteration, cytokines, neutrophils, macrophages, mediators, phlogogen, exudation*

For citation: Serebrennikova S.N., Seminsky I.Z., Guzovskaija E.V., Gutsol L.O. Inflammation as a fundamental pathological process: Lecture 1 (alteration, vascular reactions). *Baikal Medical Journal*. 2023; 2(2): 53-64. doi: 10.57256/2949-0715-2023-2-2-53-64

В ответ на повреждение ткани практически мгновенно начинается реализация процессов воспаления и гемостаза, направленных на ограничение очага деструкции за счёт остановки кровотечения, устранения девитализированных тканей, патогенов, микроорганизмов и заживления раневой поверхности. При этом воспалительная реакция сопровождается повышением проницаемости сосудов, миграцией клеток в очаг повреждения, секрецией медиаторов и цитокинов [1].

Воспаление – это универсальный защитно-приспособительный компенсаторный процесс, сформированный в ходе эволюционного развития в ответ на повреждение различной природы, состоящий из поэтапных изменений микроциркуляторного русла, системы крови, соединительной ткани с участием иммунных и репаративных механизмов, направленных на локализацию и устранение воспалительного агента и восстановление повреждённой ткани [2, 3].

Немаловажную роль в воспалении играют механизмы иммунной защиты, в связи с чем в последнее десятилетие его стали рассматривать в качестве проявления реакций врождённой защиты. Однако надо учитывать, что, с одной стороны, иммунный ответ направлен на саногенез и коррекцию повреждения, но с другой стороны, он может становиться фактором, отягчающим воспалительную реакцию [4].

Фактор, вызывающий воспалительную реакцию, называется *флогеном*. Флогены могут иметь экзо- и эндогенное происхождение и подразделяются на биологические (бактерии, вирусы, паразиты, грибы), физические (излучение, высокие и низкие температуры, вибрация), механические (удар, сдавление, разрыв), иммунологические (иммунные комплексы, антигены, аутоантитела), химические (кислоты, щелочи, лекарственные препараты) или метаболические (продукты нарушенного метаболизма, например, отложение солей мочевой кислоты, образование желчных камней) [5].

Повреждение и гибель клеток сопровождаются высвобождением их содержимого, что активирует систему врожденного иммунитета и запускает воспалительную реакцию [6], протекающую в типичных случаях быстро с эффективной элиминацией причинного фактора (острое воспаление) [7] и являющейся самоограничительным процессом вследствие чёткой регуляции и преемственности её стадий [8]. Острое течение воспалительного процесса может сопровождаться системной реакцией со стороны организма, называемой *острофазовым ответом*. При этом чрезмерно избыточная неконтролируемая продукция компонентов этого ответа, особенно провоспалительных цитокинов, а именно интерлейкина (ИЛ) 1, ИЛ-6, фактора некроза опухоли α (ФНО- α), приводит к развитию системной воспалительной реакции, гиперактивации иммунных клеток с повторным высво-

бодением ими биологически активных веществ и формированием порочного патогенетического круга. Возникновение положительной обратной связи в среде медиаторов приводит к сильному разрушению тканей очага воспаления с распространением процесса на близлежащие тканевые структуры, поступлению провоспалительных цитокинов в кровоток, генерализации патологического процесса [9].

Результатом неспособности эффективно устранить флоген часто является стойкая активация иммунной системы, повреждение тканей с вероятностью длительного течения воспалительного процесса и возникновения заболеваний (хроническое воспаление). Для нормального протекания воспаления имеют немаловажное значение метаболическая поддержка и энергообеспечение его эффекторных механизмов, особенно в случае микробной этиологии процесса [3]. Целью воспалительного процесса микробного происхождения является ограничение и санация очага инфекции. Отсутствие внешнего инфекционного агента приводит к формированию «стерильного» воспаления, сутью которого является быстрое очищение организма от повреждённых тканей и последующего заживления [7].

К классическим местным признакам воспаления относятся боль, краснота, жар, опухание, нарушенная функция ткани и органа. Из системных проявлений регистрируются увеличение скорости оседания эритроцитов, лейкоцитоз крови, общая слабость, повышение температуры тела, ускорение метаболических процессов, явления интоксикации, изменение реактивности иммунологической защиты организма и др. [5].

Воспаление является фундаментальным патологическим процессом, который составляет патофизиологическую основу многих заболеваний человека. Следовательно, изучение воспалительного процесса и механизмов его развития необходимо для понимания патогенеза большинства заболеваний человека, с которыми сталкивается в своей практической деятельности врач любой специальности.

КЛАССИФИКАЦИЯ ВОСПАЛЕНИЯ

Различают несколько принципов классификации воспалительного процесса. Согласно классификации по характеру сосудисто-тканевой реакции, выделяют альтеративный, экссудативно-инфильтративный и продуктивный варианты. *Альтеративное* воспаление характеризуется яркой выраженностью явлений повреждения, вплоть до некроза, с его преобладанием над экссудативно-инфильтративным и пролиферативным процессами. Встречается такой тип воспаления чаще всего в паренхиматозных органах и тканях (мио-

кард, печень, почки, скелетные мышцы) при инфекционных заболеваниях и интоксикациях, поэтому называется ещё паренхиматозным. При выраженных некробиотических изменениях воспаление называется некротическим. *Эксудативно-инфильтративный* воспалительный процесс обусловлен преобладанием нарушений системы микроциркуляции с экссудацией и эмиграцией над другими фазами. *Проллиферативный*, или *продуктивный*, тип воспалительной реакции отличается доминированием процессов образования соединительной ткани над альтеративными и эксудативно-инфильтративными явлениями. Такое воспаление характерно для хронически протекающих заболеваний (туберкулёз, сифилис и др.), острых гранулематозных инфекционных процессов (брюшной и сыпной тиф, васкулиты и др.), длительного раздражения кожного покрова химическими агентами; также оно формируется вокруг животных паразитов и инородных тел. С точки зрения патоморфологии, продуктивное воспаление подразделяется на гранулематозный и диффузный подтипы [5].

Классификация воспаления по скорости его протекания включает острый, подострый и хронический типы. *Острая* воспалительная реакция имеет выраженную интенсивность, сравнительно небольшую продолжительность, должна завершиться в течение 2–3 недель. *Подострый* вариант характеризуется клинической продолжительностью ориентировочно 3–6 недель. *Хроническое* воспаление отличается слабой интенсивностью и большой продолжительностью – от нескольких месяцев до многих лет и десятилетий; может быть первичным и вторичным (вследствие перехода острого воспаления в хроническое). Развитие первичного хронического воспаления в первую очередь определяется свойствами флоггена, вторичного хронического – особенностями реактивности организма.

Этиологически выделяют асептическое (стерильное), септическое (микробное), вызванное патогенной микрофлорой, вирусное, грибковое, паразитарное и иммунное.

СТРУКТУРА ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА

В патогенезе воспалительного процесса выделяют следующие фазы: *альтеративную, эксудативную (фазу отёка), лейкоцитарную, макрофагическую и фибробластическую* [10]. Перечисленные фазы характеризуются разными видами ведущих клеток-эффекторов, а каждый из этапов процесса воспаления подготавливает и запускает следующий [11].

Кроме вышеназванных фаз, в структуре воспаления различают два этапа – провоспалительный катаболический и репаративный анаболический. В первом осуществляется цитотоксическая

реакция клеток воспаления, в особенности макрофагов, производится санация очага повреждения от патогенной микрофлоры и разрушенных компонентов тканей. Далее реализуются репаративный, анаболический, ростостимулирующий этапы, когда происходит заживление очага повреждения за счёт активации ростовых и ангиогенных механизмов, наблюдается восстановление органа или ткани [12, 13].

АЛЬТЕРАЦИЯ

Альтеративная фаза воспалительного процесса включает первичное повреждение и вторичное самоповреждение тканей, что сопровождается расстройством тканевого метаболизма – дистрофией.

Инициальным звеном воспаления является активация тканевых макрофагов с секрецией ими провоспалительных цитокинов, в первую очередь ИЛ-1, которые являются причиной многих локальных и системных изменений, обнаруживаемых при развитии острого воспалительного ответа. При этом происходит выброс низкомолекулярных медиаторов воспаления, таких как гистамин, простагландины (ПГ) и других, ответственных за развитие воспалительной реакции в полном объёме [11]. При моделировании острого варианта воспалительного процесса было показано, что уровень ИЛ-1 возрастает в первые сутки эксперимента, достигает максимальных значений к 72 часам и затем быстро снижается в течение первой недели от начала воспаления [1].

Первичная альтерация является результатом прямого повреждения флоггеном клеточных структур ткани, вследствие которого повышается проницаемость клеточных и субклеточных мембран.

Вначале под влиянием воспалительного агента интенсивность обмена веществ несколько повышается, а затем по мере нарастания повреждения этот процесс резко ослабевает, развивается энергодефицит с накоплением недоокисленных продуктов метаболизма, клетки подвергаются дистрофическим изменениям вплоть до развития некроза. Из различных клеток высвобождаются лизосомальные ферменты (гликолитические, липолитические и протеолитические), активизирующие в ткани катаболические реакции гликолиза, липолиза и протеолиза. Медиаторы, в том числе ферменты, оказывают повреждающее воздействие, что сопровождается дальнейшим разрушением клеток, соответствующим уже *вторичной альтерации*. Вторичное самоповреждение ткани очага воспаления начинается через несколько секунд-минут после воздействия флоггена по периферии зоны первичной альтерации.

В структуре первичной альтерации выделяют несколько последовательных фаз: начальных,

обратимых, необратимых и посмертных изменений. В *фазу начальных изменений* наблюдаются нарушения энергетики клетки, замедляется синтез аденозинтрифосфата (АТФ), накапливаются недоокисленные продукты обмена, что постепенно приводит к повышению проницаемости клеточных мембран, но структурные изменения в клетке ещё отсутствуют. *Фаза обратимых изменений* морфологически соответствует стадии зернистой дистрофии. Происходит прогрессирование недостаточности АТФ, приводящее к структурным изменениям клеточных органелл, преимущественно митохондрий, в матриксе которых накапливаются ионы натрия и вода, формируется отёк митохондрий, сопровождающийся деформацией их крист, что ещё больше усугубляет энергодефицит. *Фаза необратимых изменений* характеризуется полным прекращением синтеза АТФ, белка, выравниванием концентраций ионов в клетке и межклеточном пространстве, набуханием лизосом. Морфологически данная фаза соответствует стадии баллонной дистрофии. В *фазу посмертных изменений (некроза)* происходит дезинтеграция клеточных структур и разрушение клеток. Альтерация завершается некрозом воспалённой ткани с образованием язв, ран и других дефектов.

Итогом альтеративно-дистрофических изменений являются физико-химические сдвиги в повреждённой ткани: ацидоз, гиперонкия, гиперосмия. *Ацидоз* формируется за счёт накопления продуктов распада жирового (жирные кислоты) и углеводного обменов (молочная кислота); *гиперосмия* обусловлена повышением концентрации осмоактивных веществ (ионы, соли, органические соединения с низкой молекулярной массой); *гиперонкия* образуется вследствие возрастания концентрации белковых молекул, поступающих из разрушенных клеток и кровотока в процессе экссудации [14, 15].

РЕАКЦИИ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ (ЭКССУДАТИВНАЯ ФАЗА)

Экссудативная фаза воспалительного процесса имеет очень важное значение, т. к. особенно и выраженность сосудистой реакции с увеличением проницаемости сосудов определяют вариант течения воспаления. Реакция микроциркуляторного русла возникает вслед за повреждением клеток и тканей в ответ на действие медиаторов воспаления, характеризуется нарушением кровотока, повышением проницаемости сосудов, появлением плазматической экссудации, эмиграции клеток, фагоцитозом.

Медиаторы подразделяются на *гуморальные*, активируемые путём ограниченного протеолиза в плазме либо тканевой жидкости, и *клеточные*, синтезируемые клетками, реализующими воспаление. Биологически активные вещества по химиче-

ской структуре представлены разными группами: низкомолекулярные кислородсодержащие радикалы, пептидные, липидные, полисахаридные медиаторы, биогенные амины [5].

Многие медиаторы образуют сигнальные цепи, с помощью которых могут активировать или освободить друг друга. При этом один и тот же медиатор, действуя на разные типы рецепторов или различные клетки-мишени, может вызывать неодинаковые и даже антагонистические эффекты. Биологически активные вещества обладают рядом общих принципов действия, к которым относятся: полифункциональность – один и тот же медиатор может иметь разные точки приложения, т. е. действовать на несколько реакций воспаления; взаимозаменяемость – многие медиаторы обладают схожими эффектами; избыточность – медиаторы синтезируются с избытком, что может привести к развитию их патологических эффектов [16].

Влияние медиаторов осуществляется посредством ферментативного действия, либо взаимодействия с соответствующими рецепторами, либо прямого повреждения компонентов тканей (активные формы кислорода).

К основным *гуморальным* медиаторам воспаления относятся компоненты системы комплемента, кининовой, свёртывающей и фибринолитической систем.

Кинины обладают сосудорасширяющим, болевым (стимуляция ноцицепторов) эффектами, увеличивают проницаемость сосудов, синтез ПГ, спазмируют гладкую мускулатуру, образуются из кининогенов под влиянием калликреинов в плазме (брадикинин) и в тканевой жидкости (каллидин). Пусковым механизмом их синтеза является активация фактора Хагемана при повреждении ткани, превращающего прекалликреины в калликреины. Кинины относятся к короткоживущим медиаторам (время полужизни брадикинина в плазме – около 30 с), быстро расщепляются карбоксипептидазой [5]. *Система комплемента* в физиологических условиях присутствует в плазме в малых количествах и неактивном состоянии, активация её возможна по классическому (под влиянием комплекса антиген-антитело) и альтернативному путям (без участия иммунных комплексов). К основным компонентам системы комплемента относятся: мембраноатакующий комплекс ($C_{5b}-C_9$), реализующий комплемент-зависимую тканевую деструкцию; анафилатоксины (C_{3a} , C_{5a}), стимулирующие дегрануляцию тучных клеток и выброс гистамина, спазм гладкой мускулатуры, хемотаксис лейкоцитов, повышающие сосудистую проницаемость; опсоины (C_{3b} , C_{4b}), облегчающие фагоцитоз [17]. *Факторы свёртывающей и фибринолитической систем крови* (фибринопептиды, продукты деградации фибрина) активируют функции лейкоцитов, их адгезию к эндотелию. Перечисленные системы комплемента, фибринолиза, свёртывающая и ки-

ниновая, составляют сторожевую (контактную) полисистему плазмы крови.

Среди *клеточных* медиаторов в процессе воспаления немаловажную роль играют гистамин, производные арахидоновой кислоты, ферменты лизосом, активные формы кислорода, цитокины и ряд других.

Гистамин находится в базофилах, тучных клетках, тромбоцитах, образуется под влиянием гистидиндекарбоксилазы из гистидина, высвобождается в результате физиологического экзоцитоза или при повреждении и разрушении клеток. Либераторами гистамина являются бактериальные токсины, протеазы, термические агенты, C_3 и C_5 фракции комплемента и другие. Своё действие гистамин осуществляет через различные типы рецепторов. К эффектам через H_1 -рецепторы относятся повышение сосудистой проницаемости, спазм гладкой мускулатуры, активация хемотаксиса и лимфоцитотоксичности, генерация липидных медиаторов, подавление номотопного водителя сердечного ритма. H_2 -рецепторы обеспечивают гистаминовые бронходилатацию, расширение артериол, аритмогенный эффект, торможение хемотаксиса и дегрануляции, стимуляцию супрессорного действия лимфоцитов. Эффекты, опосредуемые совокупностью рецепторов ($H_1 + H_2$) – боль, зуд, гиперсекреция слизи, фибрилляция. При обычном течении воспаления гистамин действует преимущественно через H_2 -рецепторы на нейтрофилах, ограничивая их функциональную активность, и через H_1 -рецепторы на моноцитах, стимулируя их. Таким образом, наряду с провоспалительными сосудистыми эффектами он оказывает противовоспалительное действие.

Лизосомальные ферменты и активные радикалы кислорода в первую очередь представляют собой медиаторы фагоцитоза, осуществляющие тканевую деструкцию и микробоцидность [1].

К производным каскада арахидоновой кислоты относятся ПГ, лейкотриены (ЛТ), тромбоксаны. Арахидоновая кислота является важным компонентом фосфолипидов мембран разных клеток, образуется под влиянием фермента фосфолипазы A_2 , имеет в дальнейшем два основных пути метаболизма: циклооксигеназный (фермент циклооксигеназа), в процессе которого синтезируются ПГ и тромбоксаны, и липооксигеназный (фермент липооксигеназа), дающий группу лейкотриенов. *Простагландины* обладают хемотаксической активностью для лейкоцитов, стимулируют ноцицепторы, вызывают вазодилатацию с повышением сосудистой проницаемости. ПГЕ₂ обладает эндопирогенностью, формируя лихорадку. ПГГ₂ (простаглицлин) поддерживает жидкое состояние крови за счёт торможения агрегации тромбоцитов и стимуляции системы фибринолиза, проявляя таким образом антагонистическое действие по отношению к *тромбоксану* A_2 , обеспечивающему вазокон-

стрикцию и агрегацию тромбоцитов. Также простаглицлин обладает стимулирующим действием на коллатеральный кровоток, тормозит развитие атеросклероза. *Лейкотриены* активируют лейкоциты, увеличивают сосудистую проницаемость, расширяют сосуды, спазмируют гладкую мускулатуру, особенно мелких бронхов (ЛТС₄, D₄, E₄) [5].

Цитокины составляют большую группу полипептидных медиаторов, участвующих в формировании и регуляции защитных реакций организма и осуществляющих связь между нейроэндокринной, иммунной, кроветворной и другими системами с целью вовлечения их в организацию единой регуляторной реакции защиты. Биологические эффекты цитокинов опосредуются через специфические клеточные рецепторы, связывающие цитокины с очень высокой аффинностью.

Представители сети цитокинов обладают способностью осуществлять аутокринную, паракринную и эндокринную регуляцию в отношении клеток-мишеней. *Аутокринная регуляция* реализуется посредством взаимодействия секретируемой клеткой регуляторного фактора со специфическими рецепторами, расположенными на той же самой клетке. В основе *паракринных механизмов* лежит действие цитокинов, продуцированных одними клетками на близлежащие клетки. *Эндокринный механизм* осуществляется за счёт наличия системных, генерализованных эффектов у ряда цитокинов, попадающих в циркуляцию с возможностью воздействия на клетки многих органов.

К данной группе медиаторов относятся семейства интерлейкинов, интерферонов (ИФН), факторов некроза опухолей, хемокинов, колониестимулирующих факторов (КСФ), трансформирующих факторов роста (ТФР) [16].

В зависимости от характера воздействия на воспалительный процесс цитокины подразделяются на *провоспалительные* и *противовоспалительные*. Одним из ключевых провоспалительных цитокинов является ИЛ-1 [18], противовоспалительных – ИЛ-10 [19].

ИЛ-1 является плеiotропным цитокином, оказывающим действие практически на все клетки организма. В гепатоцитах ИЛ-1 снижает синтез альбуминов, но увеличивает синтез белков «острой фазы», для продукции которых стимулирует катаболизм белков мышечной ткани с целью обеспечения необходимого количества аминокислот. ИЛ-1 активирует пролиферацию фибробластов, увеличивает продукцию ими ПГ, ростовых факторов, коллагена, коллагеназы, стимулирует миелопоэз, одновременно угнетая эритропоэз (ИЛ-1 – антагонист эритропоэтина). Под влиянием высоких концентраций ИЛ-1 могут формироваться гипертрофические или келоидные рубцы, обусловленные повышенным образованием грануляционной ткани. Под действием ИЛ-1 происходит ингибирование липазы, приводящее к увеличению

кровенного пула триацилглицерина, а в костной, хрящевой и мышечной тканях – индуцирование синтеза протеиназ, что обуславливает резорбцию кости и хряща и миомалацию. ИЛ-1 увеличивает прокоагулянтную активность, синтез провоспалительных цитокинов и экспрессию на поверхности эндотелия адгезионных молекул, вызывает вазодилатацию. Одним из наиболее важных биологических эффектов этого цитокина является активация лимфоцитов и особенно Т-хелперов (Тх). У нейтрофилов под действием ИЛ-1 наблюдается кислородный взрыв [1, 3, 13, 20, 21].

Системное влияние ИЛ-1 проявляется опосредованно на гипоталамус через синтез ПГЕ₂, что сопровождается лихорадкой и выработкой гипоталамических релизинг-факторов; при этом ИЛ-1 является ключевым цитокином, опосредующим активацию гипоталамо-гипофизарно-адреналовой цепи и увеличение уровня глюкокортикоидов за счёт стимуляции секреции адренокортикотропного гормона (АКТГ). Также описано прямое действие ИЛ-1 на кору надпочечников, приводящее к увеличению синтеза глюко- и минералокортикоидных гормонов [16]. ИЛ-1 оказывает токсическое действие на β-клетки островков Лангерганса поджелудочной железы, опосредует развитие инсулинорезистентности [3].

Таким образом, обладая плейотропным характером биологической активности, ИЛ-1 регулирует практически все механизмы воспалительной реакции и иммунного ответа [2].

ФНО-α также относится к основным цитокинам воспалительного процесса, обладая широким спектром биологического действия и оказывая мощное провоспалительное действие, особенно в патогенезе тканевого повреждения. Данный цитокин индуцирует синтез ИЛ-1, ИЛ-6, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, синтез острофазовых белков, факторов роста и транскрипции, рецепторов, медиаторов воспаления, вызывает повреждение кровеносных сосудов, лихорадку, является хемоаттрактантом для нейтрофилов, стимулирует Т- и В-лимфоциты. *ФНО-α* активирует сосудистый эндотелий, повышает проницаемость сосудов, активирует систему гемостаза в микроциркуляторном русле очага воспаления, синтез оксида азота макрофагами. Также он является стимулятором цитотоксичности, функций гранулоцитов, продукции эндогенных окислителей, апоптоза опухолевых и других клеток, вызывает кахексию, опосредуя гиперкатаболизм. *ФНО-α* обладает контринсулярным действием, повышает количество адгезивных молекул эндотелия, активирует коллагеназу, фибролиз, формирование многоядерных гигантских клеток, экспрессию генов ГКГС I, стимулирует гранулематоз [16].

ИЛ-8 относится к классу хемокинов, имеет малые размеры и главное свойство в виде стимуляции

направленной миграции нейтрофилов, а также базофилов и Т-лимфоцитов. Он вызывает экспрессию молекул клеточной адгезии и усиливает прилипание нейтрофилов к эндотелиальным клеткам и субэндотелиальным матричным белкам. ИЛ-8 служит активатором респираторного взрыва и дегрануляции нейтрофилов, способствуя элиминации патогена и увеличивая бактерицидные свойства нейтрофилов, индуцирует выделение гистамина базофилами, ангиогенез [22].

ИЛ-10 является ведущим противовоспалительным плейотропным цитокином с противовоспалительным и антицитокиновым действиями. Источниками ИЛ-10 являются моноциты/макрофаги, тучные клетки, Т-хелперы 2-го типа (Тх2) и др. Увеличение уровня ИЛ-10 тормозит миграцию клеток в очаг воспаления, приводя к купированию воспалительного процесса, ингибирует синтез провоспалительных цитокинов, хемокинов, адгезивных молекул, подавляет эффекторные функции макрофагов, Т-клеток, натуральных киллеров, нейтрофилов. Данный цитокин усиливает рост тучных клеток, экспрессию HLA-2 на В-лимфоцитах, В-клеточную пролиферацию и секрецию иммуноглобулинов. ИЛ-10 защищает эндотелий сосудов, ослабляя эффекты ангиотензина II и восстанавливая активность синтазы оксида азота [19].

Трансформирующий фактор роста β (ТФР-β) представляет собой полифункциональный цитокин с преимущественно противовоспалительным действием. Полагают, что ТФР-β является цитокином системного действия, поскольку он и его рецепторы выявлены практически во всех типах клеток. Данный цитокин относится к важным регуляторам клеточной пролиферации, дифференцировки и формирования внеклеточного матрикса. ТФР-β является ингибитором пролиферации гемопозитических стволовых и тимусных эпителиальных клеток, подавляет экспрессию рецепторов интерлейкинов на лимфоцитах, индуцирует тромбоцитарные факторы роста, стимулирует ангиогенез, синтез коллагеновой матрицы, активирует фибробласты. ТФР-β оказывает влияние на синтез белков экстрацеллюлярного матрикса, особенно коллагена I и III типов и фибронектина, а также протеогликанов, снижает синтез протеиназ. Факторы роста соединительной ткани опосредуют превращение фибробластов в миофибробласты под действием TGF-β. Также он индуцирует хемотаксис целого ряда клеток, в том числе макрофагов, Т-лимфоцитов [23].

СТАДИИ НАРУШЕНИЯ СИСТЕМЫ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ

Воздействие флогогена приводит к развитию сосудистых явлений в очаге воспаления, состоящих из кратковременного спазма артериол, арте-

риальной гиперемии, венозной гиперемии и стаза. Однако перечисленные фазы в зависимости от варианта течения воспалительного процесса и особенностей вызвавшей его причины могут не всегда проявляться в типичной форме и в указанной последовательности.

Первой, очень кратковременной, реакцией сосудов повреждённого участка ткани является *спазм артериол* длительностью в несколько секунд-минут. При этом артериолы и венулы сужаются, число функционирующих капилляров уменьшается, кровоток замедляется. Обеспечивается вазоконстрикция сосудосуживающими медиаторами тромбоцитов и эндотелиоцитов (*тромбоксан А₂*, катехоламины). Защитное значение спазма сосудов определяется возможным снижением степени кровопотери в первые секунды после повреждения сосудистой стенки. Ишемия кратковременна вследствие быстрой инактивации катехоламинов и *ЛТ* под влиянием, соответственно, моноаминоксидазы и арилсульфатазы.

Далее происходит вазодилатация, первоначально вызванная оксидом азота (NO), который продуцируется эндотелиальной NO-синтазой в ответ на стимуляцию эндотелия воспалительными цитокинами (ИЛ-1, ИЛ-6) и брадикинином, одновременно повышающим сосудистую проницаемость с развитием отёка [5]. Развивается следующая фаза сосудистой реакции при воспалении – *артериальная гиперемия*, соответствующая ранней стадии повышения сосудистой проницаемости. Регистрируются увеличение количества функционирующих капилляров, скорости кровотока, лимфообразование и лимфоотток. Усиление притока крови сопровождается повышением давления в сосудах, оксигенации ткани очага воспаления, что обуславливает покраснение воспалённого участка, активизацию метаболизма с возрастанием локальной температуры. В патогенезе артериальной гиперемии участвуют все основные механизмы развития: нейротонический, нейропаралитический, метаболический. Нейротонический механизм артериальной гиперемии заключается в активации эффектов сосудорасширяющих парасимпатических нервов на гладкомышечные клетки сосудистой стенки. Под нейропаралитическим механизмом понимается снижение или отсутствие спазмирующих симпатических нервных влияний на гладкомышечный слой стенок артерий и артериол. Метаболический вариант патогенеза заключается в прямом расширяющем и увеличивающем проницаемость сосудов воздействии медиаторов воспаления.

Дальнейшая тенденция сосудистых изменений состоит в прогрессирующем замедлении кровотока в воспалительном очаге и формировании *венозной гиперемии*, соответствующей *поздней стадии* повышения сосудистой проницаемости. Данная стадия характеризуется замедлением кровотока, особен-

но, венозного оттока, значительным расширением капилляров и венул с нарастанием в них гидростатического давления, понижением парциального напряжения кислорода в воспалительном очаге и изменением окраски повреждённого участка на багрово-синюшный цвет. На этом этапе начинаются и достигают максимума активная экставазация жидкости, краевое стояние лейкоцитов, их эмиграция и хемотаксис, т. е. явления экссудации.

Развитие венозной гиперемии обусловлено механизмами, затрудняющими кровоток в сосудах очага воспаления, а именно: маргинацией лейкоцитов, адгезией и агрегацией тромбоцитов, микротромбообразованием, «сладж-феноменом» эритроцитов, набуханием эндотелиоцитов и экспрессией ими под влиянием воспалительных медиаторов молекул клеточной адгезии, ухудшающих условия кровотока и способствующих повышению сосудистой проницаемости, сдавлением венул и лимфатических сосудов отёчной жидкостью.

Далее формируется *стаз* – полная остановка движения крови в сосудах воспалительного очага, имеющая смешанный патогенез и сочетающая черты истинного капиллярного и застойного венозного стаза [5, 24].

Венозная гиперемия и стаз представляют собой в первую очередь защитные процессы, блокирующие всасывание тканевой жидкости из очага воспаления и таким образом обеспечивающие барьерность воспалительного процесса и его защитную роль [5].

ЭКССУДАЦИЯ

Под экссудацией понимают выход плазмы, белков и клеток крови из сосудов в ткань, сопровождающий расстройства микроциркуляции в очаге воспаления и обуславливающий такой признак воспаления, как припухлость.

Состав экссудата определяется причиной и степенью повреждения ткани, спектром и количеством присутствующих хемоаттрактантов. В зависимости от качественного состава различают серозный, гнойный, фибринозный, гнилостный, геморрагический, катаральный и смешанный варианты.

Серозный наиболее близок к трансудату, представляет собой прозрачный экссудат с умеренным количеством белка, в основном мелкодисперсного альбумина, небольшим количеством клеток, преимущественно лимфоцитов, характерен для воспаления серозных оболочек (серозный плеврит, перитонит и др.), реже встречается при воспалении в паренхиматозных органах. *Гнойный* экссудат является мутным, с зеленоватым оттенком, богат нейтрофилами, главным образом погибшими и разрушенными, ферментами, продуктами ауто-

лиза тканей, альбуминами, глобулинами, обуславливающими высокую вязкость гноя, характерен для воспалительных процессов, вызванных кокковой инфекцией, патогенными грибами, химическими флогогенами. *Фибринозный* выпот отличается высоким содержанием факторов свёртывания крови, особенно фибриногена, что является результатом значительного повышения проницаемости сосудов. При контакте с повреждёнными тканями фибриноген превращается в фибрин и выпадает в виде ворсинчатых масс или плёнки, вследствие чего экссудат уплотняется. Различают крупозный вариант, если фибриновая плёнка расположена рыхло, поверхностно и легко отделяется без нарушения целостности слизистой, формируется на однослойном эпителии, на тонкой соединительнотканной основе (наблюдается в желудке, кишечнике, трахее, бронхах). Когда плёнка плотно спаяна с подлежащей тканью и её удаление обнажает язвенную поверхность, говорят о дифтеритическом воспалении, развивающемся на многослойном или переходном эпителии на рыхлой толстой соединительнотканной основе (характерно для миндалин, полости рта, пищевода). *Гнилостный* экссудат имеет неприятный запах вследствие содержания анаэробной флоры и продуктов её жизнедеятельности. *Геморрагический* экссудат имеет большое содержание эритроцитов, придающее ему розовый или красный цвет, встречается при туберкулёзных поражениях, чуме, сибирской язве, аллергическом воспалении, т. е. при воздействии высоковирулентных агентов с бурно протекающим воспалительным процессом, сопровождающимся значительным повышением проницаемости с возможным разрушением сосудов. *Катаральный* — это любой экссудат, выделяемый слизистой оболочкой и богатый секретом местных слизистых желез. *Смешанный* выпот сочетает комбинацию нескольких видов экссудатов; наблюдается при воспалении, протекающем на фоне ослабленных защитных сил организма, присоединяется вследствие вторичной инфекции.

Патогенетическими звеньями экссудации являются увеличение проницаемости сосудов (венул и капилляров) в результате воздействия медиаторов воспаления и в ряде случаев самого флогогена; повышение фильтрационного давления в сосудах очага воспаления вследствие гиперемии; гиперонкия и гиперосмия ткани очага воспаления; возможное снижение онкотического давления крови из-за потери белков при обильной экссудации и нарушение лимфодинамики.

Значение экссудации может иметь защитный и патологический характер. Протективное значение экссудации заключается в доставке в ткань плазменных медиаторов, которые совместно с тканевыми участвуют в умерщвлении и лизисе микроорганизмов, привлечении лейкоцитов крови, опсонизации патогена, стимуляции фагоцитоза, ра-

невом очищении, репаративных явлениях. Также экссудат участвует в задержке в очаге микробов, токсинов, продуктов обмена, выполняя барьерную функцию, вследствие свёртывания лимфы в очаге, выпадения фибрина, усугубления венозного застоя и тромбирования венозных и лимфатических сосудов.

Вместе с тем при определённых условиях экссудация может привести к осложнениям воспалительного процесса: поступлению экссудата в полости тела с развитием, например, плеврита, перитонита; сдавлению близлежащих органов; гноеобразованию с развитием абсцесса, эмпиемы, флегмоны, пиемии; выраженному болевому синдрому в результате давления экссудата на окончания чувствительных нервов. Образование спаек может вызвать смещение и нарушение функции органов [5, 25].

Повышение сосудистой проницаемости в очаге воспаления происходит под воздействием медиаторов, вследствие чего изменяется форма эндотелиоцитов, образуется складчатость их плазматических мембран, расширяются промежутки между ними. К этому приводят все наиболее сильные медиаторы сосудистого действия, включая гистамин, кинины, комплемент, производные арахидоновой кислоты. Доказано, что лизосомальные ферменты способны увеличивать проницаемость сосудов, лизируя гликозаминогликаны, белки базальных мембран и основного вещества. Определённое значение в экстравазации жидкости имеет её транцитоз — транспорт в пиноцитотических везикулах прямо через цитоплазму эндотелиоцитов. Важная роль в повышении проницаемости сосудистой стенки отводится развитию метаболического ацидоза.

В процессе повышения проницаемости сосудов различают раннюю и позднюю фазы. *Ранняя фаза* начинается через несколько минут и продолжается до 1 часа, обусловлена действием гистамина, серотонина, кининов, системы комплемента, ей предшествует спазм артериол; *поздняя фаза* развивается в течение 4–6 часов под действием мембраноатакующего комплекса комплемента, повреждающего эндотелий, простагландинов, катионных белков нейтрофилов, усиливающих расширение артериол, капилляров и венул.

Следствием данных событий является двухфазный характер накопления экссудата в очаге воспаления. *Кратковременная фаза* развивается в первые 15–20 минут после повреждения под действием гистамина и серотонина, высвобождающихся из тучных клеток. *Замедленная фаза* формируется преимущественно под влиянием брадикинина и катионных белков нейтрофилов [5, 25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Воспаление, по образному определению академика А.П. Авцына, «является краеугольным

камнем патологии». Это один из самых распространённых типовых патологических процессов. Несмотря на огромное количество публикаций по проблеме этиопатогенеза воспаления, отдельные закономерности и механизмы развития процесса остаются невыясненными. В данной лекции на основе анализа современных литературных источников представлены основные факты об этиологии воспаления, природе флогенов, механизмах и последствиях альтерации. Подробно рассмотрена регуляторная роль наиболее значимых гуморальных и клеточных медиаторов в процессах повышения сосудистой проницаемости. Отдельно описаны механизмы действия про- и противовоспалительных цитокинов на начальных этапах воспалительной реакции. Приведена классификация типов экссудатов в зависимости от их состава.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Рычагов Г.П., Гинюк В.А. Патогенез раневого процесса. *Хирургия. Восточная Европа*. 2013; 3(07): 133-140. [Rychagov GP, Ginyuk VA. Pathogenesis of wound healing. *Surgery. Eastern Europe*. 2013; 3(07): 133-140. (In Russ.)].
2. Гусев Е.Ю., Журавлёва Ю.А., Зотова Н.В. Взаимосвязь эволюции иммунитета и воспаления у позвоночных. *Успехи современной биологии*. 2019; 139(1): 59-74. [Gusev EYu, Zhuravleva YuA, Zotova NV. Correlation of immunity evolution and inflammation in vertebrates. *Biology Bulletin Reviews*. 2019; 139(1): 59-74 (In Russ.)]. doi: 10.1134/S0042132419010058
3. Бочкарева Л.А., Недосугова Л.В., Петунина Н.А., Петунина Н.А., Тельнова М.Е., Гончарова Е.В. Некоторые механизмы развития воспаления при сахарном диабете 2 типа. *Сахарный диабет*. 2021; 24(4): 334-341. [Bochkareva LA, Nedosugova LV, Petunina NA, Telnova ME, Goncharova EV. Some mechanisms of inflammation development in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2021; 24(4): 334-341. (In Russ.)]. doi: 10.14341/DM12746
4. Долгушин И.И., Зарипова З.З., Карпова М.И. Роль нейтрофилов в патогенезе ишемического инсульта. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021; 20(3): 152-160. [Dolgushin II, Zaripova ZZ, Karpova MI. The role of neutrophils in the pathogenesis of ischemic stroke. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021; 20(3): 152-160. (In Russ.)]. doi: 10.20538/1682-0363-2021-3-152-160
5. Новицкий В.В., Уразова О.И. (ред.). *Патофизиология. Том 1*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. [Novitsky VV, Urazova OI (eds). *Pathophysiology. Vol. 1*. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. (In Russ.)].
6. Рябов В.В., Гомбожапова А.Э., Роговская Ю.В. Иванюк Е.Э., Кжышкковская Ю.Г., Карпов Р.С. Функциональная пластичность моноцитов/макрофагов в процессах восстановительной регенерации и постинфарктного ремоделирования сердца. *Иммунология*. 2016; 37(6): 305-311. [Ryabov VV, Gombozhapova AE, Rogovskaya YuV, Ivanyuk EE, Kzhyshkowska JG, Karpov RS. Functional plasticity of monocytes/macrophages in post-infarction cardiac regeneration and remodeling. *Immunologiya*. 2016; 37(6): 305-311. (In Russ.)]. doi: 10.18821/0206-4952-2016-37-6-305-312
7. Потапнев М.П. Иммуные механизмы стерильного воспаления. *Иммунология*. 2015; 36(5): 312-318. [Potapnev M.P. Immune mechanisms of sterile inflammation. *Immunologiya*. 2015; 36(5): 312-318. (In Russ.)].
8. Ярилин Д.А. Роль фактора некроза опухолей в регуляции воспалительного ответа моноцитов и макрофагов. *Иммунология*. 2014; 36(4): 195-201. [Yarilin DA. Role of tumor necrosis factor in the regulation of the inflammatory response of monocytes and macrophages. *Immunologiya*. 2014; 36(4): 195-201. (In Russ.)].
9. Доница Ж.А., Баранова Е.В., Александрова Н.П. Сравнительная оценка влияния основных медиаторов острофазового ответа (ИЛ-1, ФНО- α и ИЛ-6) на паттерн дыхания и выживаемость крыс при острой нарастающей гипоксии. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2021; 107(8): 996-1006. [Donitsa ZhA, Baranova EV, Aleksandrova NP. Comparative assessment of the effect of the main mediators of acute phase response (IL-1, TNF- α and IL-6) on breathing pattern and survival in rats with acute progressive hypoxia. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2021; 107(8): 996-1006. (In Russ.)]. doi: 10.31857/S0869813921080045
10. Белокриницкая Т.Е., Витковский Ю.А., Пономарева Ю.Н., Мочалова М.Н., Ломнева Г.М. Фактор некроза опухолей α и трансформирующий фактор роста β в регуляции апоптоза и пролиферации клеток при дисплазии и раке шейки матки. *Цитокины и воспаление*. 2006; 5(1): 31-33. [Belokrinitckaya TE, Vitkovsky YuA, Ponomareva YuN, Mochalova MN, Lomneva GM. TNF α and TGF β in regulation of apoptosis and cell proliferation in intra-epithelial neoplasia and carcinoma of uterine cervix. *Cytokines and Inflammation*. 2006;5(1):31-33. (In Russ.)].
11. Нестерова И.В., Балмасова И.П., Козлов В.А., Малова Е.С., Сепиашвили Р.И. Синдром хронической усталости и иммунной дисфункции у лиц с рецидивирующими вирусными инфекциями: клинико-иммунологические черты и особенности серотонинергической регуляции. *Цитокины и воспаление*. 2006; 5(2): 3-14. [Nesterova IV, Balmasova IP, Kozlov VA, Malova ES, Sepiashvili RI. Chronic fatigue syndrome and immune dysfunction in patients with recurrent viral infections: Clinical immunologic characteristic and features of serotonin regulation. *Cytokines and Inflammation*. 2006; 5(2): 3-14. (In Russ.)].
12. Юрова К.А., Хазиахматова О.Г., Малащенко В.В., Норкин И.К., Иванов П.А., Хлусов И.А., и др. Клеточно-молекулярные аспекты воспаления, ангиогенеза и остеогенеза. Краткий обзор. *Цитология*. 2020; 62(5): 305-315 [Yurova KA, Khaziakhmatova OG, Malashchenko VV, Norkin IK, Ivanov PA, Khlusov IA, et al. Cellular-molecular aspects of inflammation, angiogenesis and osteogenesis. A short review. *Tsitologiya*. 2020; 62(5): 305-315. (In Russ.)]. doi: 10.31857/S0041377120050090
13. Зубова С.Г., Быкова Т.В. Регуляция mTOR-сигнального пути в макрофагах при различных патологиях. *Цитология*. 2015; 57(11): 755-760. [Zubova SG, Bykova TV. Regulation of the mTOR signaling pathway

in macrophages in various pathologies. *Tsitologiya*. 2015; 57(11): 755-760. (In Russ.).

14. Чеснокова Н.П., Моррисон В.В., Бизенкова М.Н., Полутова Н.В. Лекция 9. Воспаление – как типовой патологический процесс, лежащий в основе развития различных нозологических форм патологии. *Научное обозрение*. 2018; 1: 124-128. [Chesnokova NP, Morrison VV, Bizenkova MN, Polutova NV. Inflammation as a typical pathological process underlying the development of various nosological forms of pathology. *Scientific Review*. 2018; 1: 124-128. (In Russ.)].

15. Литвицкий П.Ф. Воспаление. *Вопросы современной педиатрии*. 2006; 5(4): 75-81. [Litvitskiy PF. Inflammation. *Current Pediatrics*. 2006; 5(4): 75-81. (In Russ.)].

16. Супрун Е.Н. Цитокины и аутоантитела к цитокинам (часть I). *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2015; 4(43): 44-48. [Suprun EN. Cytokines and autoantibodies to cytokines (Part I). *Allergology and Immunology*. 2015; 4(43): 44-48. (In Russ.)].

17. Кренев И.А., Берлов М.Н., Умнякова Е.С. Антимикробные белки и пептиды нейтрофильных гранулоцитов как модуляторы системы комплемента. *Иммунология*. 2021; 42(4): 426-433. [Krenev IA, Berlov MN, Umnyakova ES. Antimicrobial proteins and peptides of neutrophilic granulocytes as modulators of complement system. *Immunologiya*. 2021; 42(4): 426-433. (In Russ.)]. doi: 10.33029/0206-4952-2021-42-4-426-433

18. Алиева А.М., Кисляков В.А., Воронкова К.В., Резник Е.В., Аракелян Р.А., Сарыев М.Н., и др. Интерлейкин-1 – биологический маркер при сердечной недостаточности. *Архивъ внутренней медицины*. 2022; 12(6): 422-429. [Aliyeva AM, Kislyakov VA, Voronkova KV, Reznik EV, Arakelyan RA, Saryev MN, et al. Interleukin-1 is a biological marker in heart failure. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2022; 12(6): 422-429. (In Russ.)]. doi: 10.20514/2226-6704-2022-12-6-422-429

19. Гурина О.П., Варламова О.Н., Мухитова Л.Ф. Интерлейкин-10. Биологическая роль и клиническое значение. *University Therapeutic Journal*. 2020; 2(4): 66-74. [Gurina OP, Varlamova ON, Mukhitova LF. Interleukin-10. Biological role and clinical significance. *University Therapeutic Journal*. 2020; 2(4): 66-74. (In Russ.)].

20. Герасимова Е.В., Попкова Т.В. Функциональные нарушения макрофагов при ревматоидном артрите

и атеросклерозе. *Научно-практическая ревматология*. 2018; 56(4): 486-493. [Gerasimova EV, Popkova TV. Macrophage functional disorders in rheumatoid arthritis and atherosclerosis. *Rheumatology Science and Practice*. 2018; 56(4): 486-493. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-486-493

21. Линге И.А., Апт А.С. Нейтрофилы: неоднозначная роль в патогенезе туберкулеза. *Инфекция и иммунитет*. 2021; 11(5): 809-819. [Linge IA, Apt AS. Controversial role of neutrophils in tuberculosis infection pathogenesis. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2021; 11(5): 809-819. (In Russ.)]. doi: 10.15789/2220-7619-ACR-1670

22. Ешмолов С.Н., Ситников И.Г., Мельникова И.М. Цитокины ФНО- α , ИФН- γ , ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-8 и их роль в иммунном ответе при инфекционном поражении ЦНС у детей. *Детские инфекции*. 2018; 17(1): 17-22. [Eshmolov SN, Sitnikov IG, Melnikova IM. The role of cytokines TNF- α , IFN- γ , IL-1, IL-4, IL-8 in the immune response in infectious lesions of CNS in children. *Children's Infections*. 2018; 17(1): 17-22. (In Russ.)]. doi: 10.22627/2072-8107-2018-17-1-17-22

23. Левкович Т.В., Пронько Т.П. Вклад трансформирующего фактора роста β 1, эндотелина-1, коллагена IV типа и полиморфизмов их генов в ремоделирование артерий. *Кардиология в Беларуси*. 2021; 13(3): 478-485. [Levkovich TV, Pronko TP. Contribution of transforming growth factor β 1, endothelin-1, type IV collagen, and polymorphisms of their genes in arterial remodeling. *Cardiology in Belarus*. 2021; 13(3): 478-485. (In Russ.)]. doi: 10.34883/PI.2021.13.3.012

24. Литвицкий П.Ф. Нарушения регионарного кровотока и микроциркуляции. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2020; 19(1): 82-92. [Litvitskiy PF. Regional blood flow and microcirculation disorders. *Regional Hemodynamics and Microcirculation*. 2020; 19(1): 82-92. (In Russ.)]. doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-1-82-92

25. Чеснокова Н.П., Моррисон В.В., Афанасьева Г.А., Полутова Н.В. Местные отеки. Этиология, патогенез процессов экссудации и транссудации. *Научное обозрение. Медицинские науки*. 2016; 1: 69-73. [Chesnokova NP, Morrison VV, Bizenkova MN, Polutova NV. Local edemas. Etiology and pathogenesis of processes of exudation and transudation. *Scientific Review. Medical Sciences*. 2016; 1: 69-73. (In Russ.)].

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования

Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Информация об авторах

Серебренникова Светлана Николаевна – к.м.н., доцент кафедры патологической физиологии и клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: 0000-0003-3328-4727

Conflict of interest

The authors declare no apparent or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Funding source

The authors declare no external funding for the study and publication of the article.

Information about the authors

Svetlana N. Serebrennikova – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Pathological Physiology and Clinical Laboratory Diagnostics, Irkutsk State Medical University. ORCID: 0000-0003-3328-4727

Семи́нский Игорь Жа́нович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии и клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: 0000-0002-7530-0716

Гузовская Евгения Владимировна – к.м.н., доцент кафедры патологической физиологии и клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: 0000-0002-9005-1578

Гуцол Людмила Олеговна – к.б.н., доцент кафедры патологической физиологии и клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: 0000-0003-4217-0617

Для переписки

Серебrenникова Светлана Николаевна,
sserebrennikova1980@gmail.com

Igor Z. Seminsky – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pathological Physiology and Clinical Laboratory Diagnostics, Irkutsk State Medical University. ORCID: 0000-0002-7530-0716

Evgenija V. Guzovskaja – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Pathological Physiology and Clinical Laboratory Diagnostics, Irkutsk State Medical University. ORCID: 0000-0002-9005-1578

Lyudmila O. Gutsol – Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor at the Department of Pathological Physiology and Clinical Laboratory Diagnostics, Irkutsk State Medical University. ORCID: 0000-0003-4217-0617

Corresponding author

Svetlana N. Serebrennikova, sserebrennikova1980@gmail.com

Получена 05.05.2023

Принята 21.05.2023

Опубликована 10.06.2023

Received 05.05.2023

Accepted 21.05.2023

Published 10.06.2023