

УДК 616-092

**ВНУТРІШНЬОСУДИННЕ ЗАПАЛЕННЯ - ВІД
ІДЕЇ І. І. МЕЧНИКОВА ДО СЬОГОДЕННЯ****Перемот С. Д., Смілянська М. В., Кашпур Н. В.****ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І. І.
Мечникова Національної академії медичних наук
України»**

«Если мысли идеал, способный соединить людей в некоторого рода религию будущего, то он не может быть обоснован иначе, как на научных данных. И если справедливо, как это часто утверждают, что нельзя жить без веры, то последняя не может быть иной, как верой во всемогущество знания»

І. І. Мечников. Етюди про природу людини.

Ім'я Іллі Мечникова, першого українського лауреата Нобелівської премії з фізіології та медицини (1908 р.) значиться в числі геніїв, діяльність яких значно спростила життя всього людства. Його ім'я уже понад століття сяє у сузір'ї імен видатних вчених, трудами яких закладено основи формування наукового світосприйняття всього живого: від найдрібнішого мікроорганізму до людини [1]. Він вважається основоположником порівняльної патології та теорії імунітету, вчений, який стояв у витоків еволюційної ембріології, мікробіології й імунології. Ним була сформульована загальна теорія запалення як захисна реакція організму в боротьбі з інфекцією. Свою наукову працю, в якій викладені основи фагоцитарного механізму імунітету, Мечников написав ще у той час, коли про явище імунітету світова громадськість навіть не підозрювала.

Саме фагоцитарна теорія імунітету – головна наукова спадщина І.І.Мечникова [2]. Сутність теорії фагоцитозу полягає у визначенні ролі лейкоцитів у захисті організму від інфекції. В кінці минулого століття морфологія процесів поглинання мікробів лейкоцитами була описана ще кількома вченими, та лише І. І. Мечников зрозумів сутність цього явища і визначив його місце в системі захисту організму від інфекційних агентів та став основоположником імунології як самостійної науки. Йому належить одне з перших визначень цього поняття. У 1903 році І. І. Мечников писав: «Под невосприимчивостью к заразным болезням надо понимать общую систему явлений, благодаря которым организм может выдержать нападение болезнетворных микробов» [3]. Розвиток науки у ХХ сторіччі показав, що імунітет здійснює елімінацію не лише патогенних мікробів, а й всього чужорідного, що може проникнути або виникнути в макроорганізмі.

Величезне значення наукової спадщини І. І. Мечникова, його немеркнуча життєвість, ґрунтується насамперед на глибоких матеріалістичних і еволюційних принципах, послідовним провідником і пристрасним поборником яких він був протягом

всього свого життя [4]. Біологія та медицина забов'язані І. І. Мечникову не тільки багатьма блискучими відкриттями і твердо встановленими фактами, а й істотними широкими узагальненнями, що поклали початок ряду найбільш прогресивних напрямків сучасної біології і медицини. До таких відноситься поняття «внутрішньосудинного запалення». Використовуючи це визначення Мечников стверджував про можливість фагоцитозу бактерій циркулюючими лейкоцитами. Якщо відійти від формалізму, основна думка співзвучна сучасній концепції: «шкідливі чинники» (улюблений вислів І. І. Мечникова), потрапляючи в кров, збуджують реакцію фагоцитів, головного ефекторного механізму запалення [3]. Відбувається те, що при класичній запальній відповіді відбувається «екстравазально», завдяки еміграції клітин із кров'яного русла. І. І. Мечников говорить про це побіжно, не загострюючи уваги. Ми зустріли у нього лише один раз вислів «внутрішньосудинне запалення», проте він свідчить про відповідність основній ідеї геніального вченого [5].

Метою публікації є висвітлення базових механізмів сучасного уявлення про внутрішньосудинне запалення, які ґрунтуються на дослідженнях та наукових узагальненнях, зроблених І. І. Мечниковим.

На сьогодні, запалення розглядається як ключовий загальнопатологічний і адаптаційно-приспосувальний біологічний процес, обумовлений реакцією захисних механізмів організму на місцеве ушкодження [6]. Ще І. І. Мечников визначив суть запалення як протективну концентрацію фагоцитів у зоні альтерації, коли у людини не можлива мобілізація фагоцитів крові без запальної реакції мікросудин, різних білкових систем плазми крові, мастоцитів та інших периваскулярних мезенхімальних клітин [2]. На місцевому рівні, запалення асоційоване з вогнищем запалення із появою його атрибутних ознак: гіперемії, локального підвищення температури, набряку, болі та порушення функції пошкодженого органу. В їх основі лежать молекулярно-клітинні механізми запалення, а саме: морфофункціональна перебудова ендотеліоцитів 2-го типу посткапілярних венул (ПКВ) і коагуляція в них крові, адгезія і транс-ендотеліальна міграція з ПКВ лейкоцитів; активація комплементу, кініногенез, вазодилатація артеріол, дегрануляція мастоцитів, їх подальша активація в зоні пошкодження "запальних" клітин з розвитком феноменів оксидантного стресу і "протеїназного вибуху" [7].

Участь ендотелію в запальному процесі ніколи не ставилася під сумнів. Тезис І. І. Мечникова, що «не існує запалення без фагоцитів» був емоційним твердженням про імунну сутність запалення, проте жодною мірою не відкидав значення судинної складової запалення. І. І. Мечников підкреслював, що «слідом за лейкоцитами, судини та їх ендотеліальний покрив відіграють важливу роль у запаленні» [3]. Та лише факти, що отримані за останні роки завдяки інтенсивному вивченню функціонального потенціалу

ендотеліоцитів *in vitro* та на рівні організму, дозволили конкретизувати патогенетичні аспекти. Однак, це жодним чином не зменшує значення наукової думки геніального вченого.

Ще донедавна ендотеліоцити розглядалися виключно як механічний бар'єр, який долають лейкоцити, аби опинитися в екстравазальному просторі. Сутність сучасних поглядів полягає у визнанні високої реактивності, функціональної лабільності та ефекторної мультипотентності ендотеліоцитів, від реалізації якої залежать численні прояви місцевого та системного запалення. Подібно лейкоцитам, клітинам ендотелію властивий високо пластичний рецепторний апарат, з характерними керованими адгезивними реакціями. Адгезини, взаємодіючи між собою і з іншими елементами плазматичної мембрани на полівалентній ліганд-рецепторній основі, регульованій в ході запального процесу, впливають на секвестрацію лейкоцитів у певних активованих зонах мікроциркуляторного русла [8]. Без активного втручання ендотеліальних клітин, лейкоцити не здатні міцно закріпитися на внутрішній поверхні судин і продовжити розвиток флогогенних подій (себто спричинених якимись ушкоджуючими факторами).

При класичному (екстравазальному) запаленні це перший та необхідний етап спрямованої мобілізації фагоцитів у осередки пошкодження. Якщо флогогенні сигнали виникають у порожнині судинного русла, активація ендотеліальних клітин носить системний характер, створюючи умови для «багато вогнищевої» адгезії лейкоцитів. Це слугує передумовою для генералізованого ушкодження ендотелію активованими нейтрофілами, як відбувається при гострому респіраторному дистрес синдромі (в англійській літературі - *adult respiratory distress syndrome*, тобто гострий респіраторний синдром дорослих) [9].

З порушеннями гуморального гомеостазу пов'язували і патогенез другого базисного механізму системного запалення – гіперкоагуляцію крові. Сучасні уявлення менш прямолінійні. Головним джерелом ініціюючих медіаторів декларується не плазма, а активовані клітини. Ідея про внутрішньосудинне запалення стимулювала розвиток уявлень про «фізіологічні токсини», які опосередковують дестабілізуючий ефект флогогенів у каскаді міжклітинних і гуморально-клітинних взаємодій. Концепція «самоотруєння» організму ендогенними медіаторами, яка є близькою уявленням про антигеніндуковані анафілактичні реакції, отримала експериментальне підтвердження при вивченні біологічної активності цитокінів і антицитокінових антитіл [10]. Узагальнений погляд зводиться до того, що неконтрольований дисбаланс в системі цитокінів та їх інгібіторів є стимулом до розвитку патології. Саме цитокінова мережа контролює процеси розвитку імунної та запальної реактивності. Основними продуцентами цитокінів є Т-клітини і "запальні" макрофаги, а також в тій чи

іншій мірі інші види лейкоцитів, ендотеліоцити ПКВ, тромбоцити і багато типів стромальних клітин [11].

Накопичення прозапальних цитокінів в крові та реалізація їх регуляторних ефектів розглядається з позиції синдрому системної запальної відповіді (*systemic inflammatory response syndrome (SIRS)*) [12]. Залучення механізмів системної реактивності можливе за умови вираженого місцевого запалення або його бар'єрної неспроможності. Так, концентрація окремих прозапальних цитокінів в крові зазвичай не перевищує 5-20 пг / мл, а при розвитку SIRS може зростати в 5-10 разів, а іноді і більше [13].

Із всього арсеналу пептидів, що мають здатність до стимуляції та росту, регуляторні та цитотоксичні властивості прийнято виділяти категорію флогогенних молекул із системним (ендокринним) та/або місцевим (паракринним, аутокринним) ефектом [14]. Критеріями системної флогогенності є здатність викликати підвищення температури і реакцію гострої фази, зокрема синтез гепатоцитами білків гострої фази. Такими властивостями володіють близько десятка цитокінів, із яких найбільший інтерес викликають туморонекротичний фактор α (TNF α) та інтерлейкін 1 (IL-1). Місцеву стимуляцію ефекторів запалення індукує велика кількість молекул, зокрема чисельна група цитокінів. Окрім вищезгаданих факторів, до них належить сімейство відкритих наприкінці XX сторіччя пептидів – хемокінів, названих так через їхню здатність викликати хемотаксис і активувати лейкоцити [15]. Подібно до інших цитокінів, хемокіни продукуються багатьма типами клітин, однак їх реактивний синтез пов'язаний перш за все з мононуклеарними фагоцитами. Найбільш вивченими та очевидно найбільш важливим при внутрішньосудинному запаленні представником хемокінів є IL-10. Слід зазначити, що поняття «ендокринна» та «паракринна» флогогенність для цитокінів умовні [16]. Таке розмежування цілком виправдане при аналізі конкретних патологічних ситуацій, хоча слід пам'ятати, що дія багатьох цитокінів, починаючись локально, виходить потім на системний рівень. Таким чином, є підстави вважати, що саме флогогенні цитокіни першими активують ендотеліоцити, формуючи при цьому субстрат для розвитку внутрішньосудинного запалення. Загалом можна зробити висновок, що на сучасному етапі наукової думки, пусковий механізм внутрішньосудинної активації крові розглядається як незбалансована цитокінемія, яка на основі ієрархії прямих і обернених ефектів ініціює «метаболічну анархію» і функціональні перекося в системі гуморально-клітинної кооперації.

Теорія SIRS не дозволяє в повній мірі розшифрувати механізми патогенезу та сценарій розвитку критичних станів людини, асоційованих з системним характером дії, що ушкоджує. Комплексний аналіз характеру змін гомеостазу при подібних станах дає можливість висловити точку зору, що в їх основі лежить тотальне залучення

базисних механізмів програми запальної реактивності, яка визначається нами як системне запалення. Сутність системного запалення - в генералізованому залученні запальних механізмів, призначених для місцевого використання безпосередньо у вогнищі запалення. У цьому випадку програма розвитку запального процесу втрачає свою основну протективну роль.

Підсумовуючи все вище сказане, можна стверджувати, що І.І.Мечников здійснив науковий подвиг, масштаб якого стає тим очевиднішим, чим далі він від нас у історичному проміжку і немає жодного сумніву в тому, що ідеї та методологія нашого великого земляка і в ХХІ сторіччі будуть ключовими для нових фундаментальних відкриттів в області природничих наук.

Intravascular inflammation - from Mechnikov's idea to the present day

Peremot S. D., Smilianska M. V., Kashpur N. V.,

For more than a century, the name of I.I. Mechnikov has been shining in the constellation of the names of outstanding scientists, whose works laid the foundations for the formation of a scientific worldview of all living things: from a small microorganism to a person. He is considered the founder of comparative pathology and the theory of immunity, a scientist who stood at the origins of evolutionary embryology, microbiology and immunology. He formulated the general theory of inflammation as a protective reaction of the body in the fight against infection. The enormous significance of Mechnikov's scientific heritage is based primarily on deep materialistic and evolutionary principles, a consistent conductor and passionate champion of which he has been throughout his life. Biology and medicine owe the scientist not only many brilliant discoveries and firmly facts, but also significant broad generalizations laid the foundation for a number of the most progressive areas of modern biology and medicine. These include the concept of «intravascular inflammation». Using this definition, Mechnikov argued about the possibility of phagocytosis of bacteria by circulating leukocytes. The main idea formulated by him is consonant with the modern concept that, according to I. I. Mechnikov, «harmful factors», getting into the blood, excite the reaction of phagocytes, the main effector mechanism of inflammation. What happens with the classic inflammatory response is «extravasal», thanks to the emigration of cells from the bloodstream. He speaks of «intravascular inflammation» only once, without focusing attention, however, he testifies to the correspondence with the main idea. The scientific thought formulated by Mechnikov, rethought and reinforced by the results of studies of his followers, found its continuation in the modern concept of intravascular inflammation. In general, it can be argued that Mechnikov made a scientific feat, the scale of which becomes all the more obvious the farther he is from us in the historical interval and there is no doubt that the ideas and methodology of our great countryman will be key in the

21st century for new fundamental discoveries in the field of natural sciences.

Keywords: Intravascular inflammation, I. I. Mechnikov, history, immunity

References

1. Bytsan O. Nobel laureate I.I. Mechnikov (1845-1916) URL: <http://healthua.com/articles/596.html>.
2. Mechnikov I.I. Immunity studies. Second message // Immunity Issues. Selected Works. Moscow: Publishing House of the USSR Academy of Sciences. 1951. 223 p.
3. Mechnikov I.I. Infectious Disease Immunity // Academic Collected Works / Ed. N. N. Zhukov-Verezhnikov; Acad. honey. sciences of the USSR. Moscow: Medgiz. 1953. T. 8. 519 p.
4. Zylber LA. Mechnikov and his teachings // Moscow. 1945. P. 10.
5. Mechnikov I.I. Selected Biological Works // Moscow. 1950. P. 641.
6. Reckl Jr., D-Amore P. Vascular development: Cellular and molecular regulation // FASEB J. 1997. V. 11.
7. Chereshev VA., Husev EYu. Systemic inflammation as an immunopathobiological phenomenon // Cytokines and inflammation. 2002. T. 1(2). 17 p.
8. Deanfield J., Donald A., Ferr C. [et al.]. Endothelial function and dysfunction. Part I: Methodological issues for assessment in the different vascular beds: a statement by the working group on endothelin and endothelial factors of the European Society of Hypertension // J. Hypertens. 2005. Vol. 23. P. 7-17.
9. Maianskyi AN., Pykuza OY. Clinical Aspects of Phagocytosis // Kazan. 1993.
10. Arkhipov VI., Pershina EV. Levin SG. The role of anti-inflammatory cytokines in memory processing in a healthy brain // Behavioural Brain Research. 2019. N. 367. P. 111-116.
11. Yagi H. [et al.] Bone Marrow Mesenchymal Stromal Cells Attenuate Organ Injury Induced by LPS and Burn // Cell Transplant. 2010. Vol. 19 (6). P. 823-830.
12. Rodriges M., Santolaria F., Jarque A. [et al.] Prognostic value of cytokines in SIRS general medical patients // Cytokine. 2001. V. 15. P. 45-53.
13. Bone RC. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS and CARS // Crit. Care Med. 1996. V. 245.
14. Martinez K., Perez JL., Agudo O. [et al.] Molecular mediators and Multiple Organ Dysfunction syndrome in the Septic Patient // Intensive Care Med. 1997. V. 23. Suppl. 1. 197 p.
15. Ghosh TK., Mickelson DJ., Fink J. Toll-like receptor (TLR) 2-9 agonists-induced cytokines and chemokines: comparison with T cell receptor-induced responses // Cell Immunol. 2006. N. 243 (1). P. 48-57.
16. Mironov PY., Ales VF. Molecular aspects of a systemic inflammatory response in sepsis // News of science and technology. Inform. Sat Ser. Medicine. Vol. Reanimatol. and intense. therapy. Anesthesiol. VINITI. 2000. N. 4. P. 1-9.