

434, Met-436, Ala-440, Ala-441 и Thr-442. В составе низкоаффинного пептида АФП человека предпочтительными являются а.о. Ala-458, Ala-459, Asp-460, Ile-461, Ile-462, His-465 и Arg-469. В составе пептидного фрагмента АФП крысы в образовании комплекса с гормоном участвуют Glu-424, Asp-427, Lys-432, Met-433, Ile-435, Ala-436 и Ser-437. Связывание гормона зависело также от изменения конформации пептидов, оцениваемому по двумерным и трехмерным картам распределения плотности вероятности для торсионных углов ϕ , ψ , χ .

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ И ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ К МНОГОФАКТОРНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЯМ

Мохосоев И.М., Терентьев А.А.

*Российский государственный
медицинский университет,
Москва*

Расшифровка генома человека предоставила ученым обширную фундаментальную информацию в области биологии и медицины, которую еще необходимо тщательно проанализировать и применить на практике. Одной из задач геномики является разработка новых подходов ранней диагностики и выявления предрасположенности к разным заболеваниям и разной чувствительности к лекарственным препаратам в различных популяциях человека. Для решения этой задачи обычными экспериментальными методами (таких как, определение уровня экспрессии генов в циркулирующих лимфоцитах, протеомный анализ внутренних жидкостей, молекулярный анализ биоптатов тканей и др.) требуется достаточно большое количество времени, большие физические и экономические затраты.

Применение современных компьютерных технологий позволяет одновременно исследовать экспрессию десятков тысяч генов при условии доступа к геномным базам данных, а также при наличии образцов ДНК, аппаратуры для проведения ПЦР и секвенатора ДНК. На основе анализа ДНК разработаны тесты, позволяющие получать информацию о большом числе генов, кодирующих искомые белки и способных внести вклад в различную устойчивость или подверженность заболеваниям и восприимчивости к лекарствам. Большинство заболеваний и различия в восприимчивости к действию лекарств обусловлены множеством факторов, как генетических (гены и их продукты), так и негенетических (факторы окружающей среды и др.), т.е. являются многофакторными. Таким образом, возникает необходимость идентифицировать множественные гены, ассоциированные со сложными многофакторными заболеваниями, такими как онкологические и сердечно-сосудистые заболевания, диабет, болезни Альцгеймера и Паркинсона, некоторые формы психических расстройств и др.

Так, нонсенс мутации, приводящие к замене только одной аминокислоты, были обнаружены в 3-х генах, у больных с ранней аутосомной доминантной формой болезни Альцгеймера. Мутации были обнаружены в гене, кодирующем белок-предшественник

β -амилоида и расположенном на 21-ой хромосоме, а также гене пресенилина1 (PSEN1) на хромосоме 14 и гене пресенилина2 (PSEN2) на хромосоме 2. В результате у больных наблюдается увеличения содержания пептида A_{42} , который, возможно является первичным нейротоксичным агентом, участвующем в патогенезе заболевания. Другим генетическим фактором риска при болезни Альцгеймера является полиморфизм гена АРОЕ, кодирующего аполипопротеин Е – белок липопротеидов низкой плотности. Выявлено 3 варианта гена (АРОЕ $\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$), которые кодируют белки, различающиеся только по одной аминокислоте. Обладание одним АРОЕ $\epsilon 4$ аллелем примерно в два раза увеличивает риск возникновения болезни Альцгеймера. Точнее, эффект аллеля АРОЕ $\epsilon 4$ заключается в уменьшении возраста возникновения заболевания: болезнь возможна на 5-10 лет раньше при наличии одного аллеля и на 10-20 лет раньше при наличии двух аллелей. Замена остатка аргинина на глутамин в 506-ом положении (Arg506Glu), обусловленная мутацией в гене фактора V, предотвращает деградацию этого фактора и способствует тромбообразованию. Эта замена увеличивает риск инфаркта миокарда, инсульта и тромбоза вен у мужчин.

Наибольшие успехи были достигнуты в случае фенотипических признаков, обусловленных изменениями в одном гене. Точечный нуклеотидный полиморфизм (SNP- single nucleotide polymorphism, СНИП), обусловленный вариациями в гене, когда один нуклеотид заменяется на другой, составляет примерно 90% всех изменений в геноме человека. СНИПы появляются с частотой 1 на каждые 800-1200 оснований. Теоретически возможно существование примерно 3 млн. СНИПов. Установлено, что СНИПы возникают как в кодирующей, так и в некодирующей части генома. Они эволюционно стабильны, не меняются от поколения к поколению и передаются по наследству. Одной из целей геномики является идентификация комбинаций СНИПов, ассоциированных с определенными изменениями в функционировании белков, обуславливающих, в свою очередь, изменения метаболических процессов, лежащих в основе физиологических функций и возникновения тех или иных заболеваний. Основная задача - создание карт СНИПов на протяжении всего генома человека.

СИНДРОМ «СУХОГО ГЛАЗА» КЛИМАКТЕРИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА: МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Обрубова Г.А., Овченков В.С.,

Обрубов С.А., Лысова И.А.

*Институт пластической хирургии и
косметологии МЗ РФ,*

*ГОУ ВПО «Российский Государственный
Медицинский Университет Федерального агентства
по здравоохранению и социальному развитию»,
Москва*

Анатомо-функциональный подход, основанный на принципе единства системы «глаз-веки-гонады», позволяет рассматривать проблему синдрома «сухо-

го» глаза» климактерического генеза во взаимосвязи между различными системами организма. Именно это обеспечивает оптимальный уровень функционирования всей прекорнеальной слезной пленки.

Целью исследования явилось изучение клинических признаков синдрома «сухого глаза» климактерического генеза.

Настоящая работа является 2-х этапным исследованием. На первом этапе проведено комплексное клиническое (гинекологическое и офтальмологическое) обследование 120 пациенток в возрасте от 35 до 65 лет. На втором - проведено морфологическое исследование. Оценивалось содержание нуклеиновых кислот в тимocyтах вилочковой железы у женщин климактерического периода. Их количество определяли в относительных единицах двухволновым методом фотометрической насадкой ФМЭЛ-1А.

Установлено, что синдром «сухого глаза» климактерического генеза характеризуется теми или иными признаками гипострогении (изменениями со стороны кожи, приливами жара, потливостью, нарушениями сна, атрофическим вагинитом, циститом, уретритом, нарушением функций ЦНС, сердечно-сосудистыми заболеваниями, остеопорозом). При легкой форме синдрома «сухого глаза» климактерического генеза проявления гипострогении отмечаются в 62,5% случаев, при среднетяжелой - в 76,9% случаев. Тяжелые формы синдрома «сухого глаза» климактерического генеза нами не обнаружены. К объективным офтальмологическим проявлениям состояния переднего отдела глазного яблока относится проявление гипоплакрии в 60,7% случаев, локальный отек бульбарной конъюнктивы с «наползанием» ее на свободный край века, умеренно выраженная гиперемия конъюнктивы, наличие включений, глыбок слизи «загрязняющих» прекорнеальную слезную пленку. Обращает на себя внимание отсутствие статистически достоверных изменений как показателей слезопродукции (основной и рефлекторной), так и стабильности прекорнеальной слезной пленки. При среднетяжелой степени - проявления гипоплакрии наблюдаются в 84,6% случаев. Величина основной слезопродукции снижена до $9,80 \pm 1,34$ мм, стабильности прекорнеальной слезной пленки до $4,91 \pm 0,74$ с. Отмечается уменьшение или отсутствие у краев век слезных менисков, локальный отек бульбарной конъюнктивы с «наползанием» ее на свободный край века, умеренно выраженная гиперемия конъюнктивы. У единичных пациенток зафиксированы изменения роговицы в виде точечной кератопатии и микроэрозий роговицы.

Экспериментальными исследованиями установлено одинаковое количество нуклеиновых кислот в тимocyтах у женщин, находящихся в климактерическом периоде. Белковый обмен одинаково высок у женщин, находящихся как в позднем репродуктивном периоде, так и в постменопаузальном климактерическом периодах. Следовательно, тимус обеспечивает адекватную гормональную активность, иммунологическую компетентность и в период старения организма.

Таким образом, эстрогенный дефицит, возникающий в климактерическом периоде, является главной причиной развития синдрома «сухого» глаза. На-

рушения микроциркуляции в тканях века, на фоне эстрогенного дефицита, способствуют развитию атрофических процессов как в конъюнктиве, так и в круговой мышце глаза. Измененная конъюнктивит является признаком неполноценной функции бокаловидных клеток. В такой конъюнктиве создаются условия для дегенеративно-дистрофических изменений. Спазм микрососудов приводит к снижению давления кислорода, изменению синтеза цитокинов и факторов роста. Синтез факторов роста эндотелия сосудов стимулируется создающейся гипоксией. Вследствие гипоксии проявляется ангиогенез капиллярной сети, приводящий к развитию большого количества тончайших капилляров, что обуславливает характерный внешний вид конъюнктивы глазного яблока. Отсутствие тяжелых форм синдрома «сухого глаза» у женщин, находящихся в различных фазах климактерического периода мы объясняем сохраняющейся функциональной активностью центрального органа иммуногенеза – тимуса.

СТРУКТУРА СОЕДИНИТЕЛЬНОТКАННОГО КАРКАСА КАПСУЛЫ ТИМУСА ПЛОДОВ ЧЕЛОВЕКА

Овчёнков В.С., Башмаков О.А., Древаль А.А.

Москва

На материале трупов плодов человека от 13 до 40 недель анатомическими, гистологическими и морфометрическими методами с последующей статистической обработкой, изучена соединительная ткань капсулы тимуса. Соединительная ткань, как многофакторная структура, обладающая полифункциональными свойствами, обеспечивает в организме, в том числе, и гомеостаз.

Для оценки организации соединительнотканного остова капсулы тимуса плодов человека проведено измерение её толщины в различных отделах органа, включая места формирования трабекул, а также толщину коллагеновых и эластических волокон и их взаимосвязь с артериальными и венозными кровеносными сосудами.

Макро – микроскопическое строение всех компонентов соединительнотканного остова тимуса имеет общие черты организации и находится в прямой взаимозависимости, связанной с возрастной органоспецифической детерминированностью. Толщина капсулы тимуса плодов от 13-ой до 40-ой недели резко меняется и это связано, на наш взгляд, в первую очередь, с темпом роста органа. Если в 13-16 недель толщина капсулы составляет 22,4 мкм, то в 25-28 и в 29-32 недели она имеет два высотных пика – 61,4 и 100,7 мкм соответственно, несколько снижаясь к периоду новорожденности - 85,7 мкм. Толщина коллагеновых волокон в различных отделах капсулы тимуса варьирует от 0,66 до 5,28 мкм, с наибольшей толщиной на задней поверхности. Если диаметр капилляров колеблется от 7,3 до 18,5 мкм, то наибольшие колебания диаметра составляют артериолы и особенно вены – от 5,9 до 58,7 и от 19,8 до 174,2 мкм соответственно. Коллагеновые и эластические волокна