

Метод МД основан на расчете классических (ньютоновских) траекторий движения молекулы в фазовом пространстве координат и импульсов ее атомов, и позволяет провести детальный (микроскопический) анализ конформационно-динамических процессов, происходящих в макромолекуле. Результаты анализа (данные о структуре и межмолекулярных взаимодействиях) можно сравнивать с экспериментальными измеримыми величинами, а также получать информацию о параметрах, которые трудно определить экспериментальными способами. Метод МД обеспечивает новым подходом к пониманию архитектуры и динамических свойств АФП и его пептидов, а также механизма их функционирования.

Ещё одним перспективным подходом, применяемым в исследованиях белков, является использование методов биоинформатики. С использованием программы ClustalW (версия 1.82) и баз данных первичных структур белков Swiss-Prot и TrEMBL нами проведено попарное и множественное выравнивание последовательностей белков семейства альбуминоидных генов, к которому, наряду с СА, афамином и витамин Д-связывающим белком, принадлежит АФП. На основе полученных данных осуществлен анализ филогенетических взаимоотношений этих белков и консервативных аминокислотных остатков в функционально активных участках, что может оказаться важным для понимания взаимосвязи структуры и функции не только АФП, но и других белковых молекул.

ПЕПТИД АЛЬФА-ФЕТОПРОТЕИНА ЧЕЛОВЕКА (АФП₁₄₋₂₀) ВЫЗЫВАЕТ АПОПТОЗ CD95⁺-ЛИМФОЦИТОВ

Терентьев А.А., Порядин Г.В.,
Салмаси Ж.М., Александрова И.А.,
Тагирова А.К., Молдогазиева Н.Т., Казимирский А.Н.
*Российский Государственный
Медицинский Университет,
Москва*

Альфа-фетопроtein человека (АФП) включен во многие процессы, связанные с ростом и клеточной дифференцировкой. Препараты АФП обладают биологической, в том числе иммуносупрессорной, активностью и успешно применяются как лечебные препараты (Черешнев В.А. и соавт., 2000, 2002, 2004) для лечения различных заболеваний с хорошим терапевтическим эффектом.

Состояние иммунологической толерантности во многом определяется вхождением в апоптоз (программированную клеточную гибель) активированных лимфоцитов. Наиболее естественный путь удаления из организма активированных лимфоцитов способных к синтезу и секреции провоспалительных цитокинов это путь их активационного апоптоза. Активационный апоптоз лимфоцитов развивается как естественное завершение активационного (дифференцировочного) процесса в ходе, которого на поверхности лимфоцитов последовательно экспрессируются рецепторы CD25, CD71, HLA-DR и CD95. CD95 – маркер готовности лимфоцитов к запуску активационного апоптоза. Система взаимодействующих рецепторов

Fas(CD95) и FasL(CD178) – важнейший механизм активационной элиминации лимфоцитов, благодаря включению которого удаляется большинство лимфоцитов после выполнения ими возложенный на них функций.

Продукты спонтанной протеолитической деградации АФП оказывают регулирующее влияние на иммунную систему человека, за счет пептидов из АФП возможно осуществляется контроль за иммунологической толерантностью. В этом плане интерес представляет идентификация активных участков в структуре АФП, обладающих иммунорегуляторной активностью, определение их структуры с последующим синтезом и проверкой биологической активности.

Цель исследования состояла в определении влияния синтетического фрагмента АФП₁₄₋₂₀ на экспрессию активационных рецепторов лимфоцитов, также определения апоптоза лимфоцитов у больных atopической бронхиальной астмой.

Методы исследования. Объектом исследования служили лимфоциты периферической крови больных atopической бронхиальной астмой – 7 пациентов, а также лимфоциты здоровых доноров (20 испытуемых). В период обострения заболевания, как можно судить по результатам многих исследований, лимфоциты характеризуются недостаточностью активационного апоптоза. Экспрессию рецепторов лимфоцитов определяли используя метод непрямой иммунофлюоресценции. Культивирование лимфоцитов проводили в стерильных условиях в минимальной среде 199 в атмосфере 5% CO₂ в течение 16 ч при температуре 37°. Концентрация клеток в среде инкубации составляла 2,5 млн/мл. К культивируемым лимфоцитам добавляли синтетический пептид АФП₁₄₋₂₀ (в конечной концентрации 10⁻⁸М). Для определения апоптоза лимфоцитов клетки окрашивали пропидий иодидом. Для повышения проницаемости клеточных мембран для пропидий иодида использовали дигитонин, обеспечивающий высокую проницаемость всех клеточных мембран.

Результаты исследования. Влияние пептида АФП₁₄₋₂₀ на лимфоциты, активированные воспалительным процессом у больных atopической бронхиальной астмой, наиболее выражено для двух поверхностных рецепторов – HLA-DR и CD95. Количество HLA-DR⁺-лимфоцитов под влиянием пептида снижалось, а количество CD95⁺-лимфоцитов достоверно увеличивалось. Уменьшение количества зрелых клеток (HLA-DR⁺-лимфоцитов) может быть объяснено ускорением их вхождения в апоптоз. Определение апоптоза под влиянием пептида среди CD95⁺-лимфоцитов показывает, что этот уровень изменяется с 31,51±3,16% у больных до 64,30±5,66%, p<0,001 после обработки пептидом. Вместе с тем, уровень апоптоза у здоровых доноров среди CD95⁺-лимфоцитов составляет не менее 90%.

Заключение. Изучаемый пептид АФП₁₄₋₂₀ влияет на активационный процесс в лимфоцитах путем увеличения экспрессии рецептора запуска активационного апоптоза CD95, повышает апоптоз среди CD95⁺-лимфоцитов и ведет к снижению количества зрелых HLA-DR⁺-клеток, количество которых аномально по-

вышено у больных аллергическими заболеваниями. Представляет интерес дальнейшее изучение данного пептида с целью выяснения его перспективности как возможного иммуномодулирующего лекарственного средства.

ГОРМОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПРИ РАЗНЫХ ТИПАХ ОЖИРЕНИЯ

Герещенко И.В.

ГОУ ВПО «Пермская государственная
медицинская академия Росздрава»,
Пермь

Абдоминальное и глютеофemorальное ожирение (АО, ГФО) считаются разной патологией. Более опасной признано АО, которое относят к метаболическому синдрому. Цель исследования – сравнить содержание гормонов в крови при АО и ГФО. Обследовано 32 больных с АО и 54 – с ГФО в возрасте от 18 до 43 лет. Группу сравнения составили 23 практически здоровых человек. Гиперинсулинемия наблюдалась у всех больных: $151,1 \pm 6,8$ пкмоль/л при АО, $197,9 \pm 17,3$ пкмоль/л при ГФО ($p > 0,05$) при норме $97,7 \pm 20,2$ пкмоль/л ($p < 0,05$). Уровень кортизола в крови достоверно превышал кортизолемию здоровых, соответственно $622,4 \pm 56,1$ нг/мл и $707,1 \pm 49,5$ нг/мл при АО и ГФО и $145,2 \pm 9,96$ нг/мл у здоровых ($p < 0,05$). При обоих типах ожирения отмечена достоверная гипертестостеронемия: $0,37 \pm 0,04$ нг/мл у здоровых, $2,85 \pm 1,2$ нг/мл при АО, $3,66 \pm 1,7$ нг/мл при ГФО. У больных существенно повышена активность ренина плазмы (АРП): $4,46 \pm 2,0$ нг/мл/час, $4,54 \pm 1,1$ нг/мл/час; $2,04 \pm 0,15$ нг/мл/час – у здоровых. Уровень ПРЛ, СТГ, ФСГ, ЛГ оказался нормальным при АО и ГФО. Тиреоидная функция была в норме: ТТГ при АО $1,49 \pm 0,25$ мМЕ/мл, при ГФО $1,32 \pm 0,2$ мМЕ/мл; у здоровых $1,89 \pm 0,2$ мМЕ/мл; Т3 соответственно $1,96 \pm 0,2$ нмоль/л, $1,9 \pm 1,1$ нмоль/л, $1,98 \pm 0,09$ нмоль/л; Т4 $134,1 \pm 6,9$ нг/мл, $135,6 \pm 4,96$ нг/мл, $116,6 \pm 2,8$ нг/мл ($p > 0,05$). Не выявлено четкой корреляционной зависимости между уровнем гормонов и степенью, типом, давностью ожирения. Даже при морбидном ожирении, независимо от его типа, средние показатели уровня инсулина, кортизола, тестостерона, АРП и других гормонов оказались без существенных отличий от таковых у больных с начальными степенями ожирения. Клиническая симптоматика заболевания от типа ожирения не зависела: все больные предъявляли большое количество разнообразных жалоб. Помимо жалоб на избыточный вес, у подавляющего большинства больных были жалобы на головные боли. Синдром повышения внутричерепного давления установлен у 71% больных АО и у 83,6% больных ГФО. Астенический синдром был у 29,1% и у 36,4% больных. Тканевые отеки как проявление гиперинсулинизма выявлены у 67,7% больных АО и у 67,3% больных ГФО. Нарушения менструальной функции (НМФ) выявлены у 53,1% женщин с АО и 61,1% - с ГФО ($p > 0,05$), причём больные не отличались по клиническим формам НМФ, соответственно опсоменорея встретилась у 38,7% женщин с АО и у 41,8% - с ГФО; аменорея – у 9,7 и 9,1% женщин, менометроррагии –

у 6,5 и 9,0% пациенток; ановуляторное бесплодие – у 26,9 и 20,5% соответственно ($p > 0,05$). Гирсутизм и другие признаки гиперандрогении (гипертрихоз, угревая сыпь и т.д.) также обнаружены в равной частоте случаев при АО и ГФО. Повышение АД наблюдалось у больных с отягощённой наследственностью по гипертонической болезни в равной частоте случаев при обоих типах ожирения. Достоверных отличий между средними показателями САД и ДАД не установлено: САД $123,2 \pm 2,5$ мм рт.ст. и $118,7 \pm 1,5$ мм рт.ст.; ДАД $78,2 \pm 1,1,8$ мм рт.ст. и $77,4 \pm 1,0$ мм рт.ст. ($p > 0,05$). Ясно, что исследованные нами гормоны не являются теми факторами, которые вызывают отложение жира либо в области сальника, либо в подкожной клетчатке, в том числе в области тазового пояса. Очевидно, в этом участвуют открытые в последние годы биологически активные вещества и гормоны, секретируемые жировой тканью. Одним из таких гормонов является лептин, уровень которого в крови проверен сплошным методом у 17 больных ожирением II и III степени. В 100% случаев установлена гиперлептинемия: $54,65 \pm 4,9$ нг/мл (колебания уровня от 30,4 нг/мл до 93,9 нг/мл при норме 13-17 нг/мл). Повышение секреции лептина четко коррелировало со степенью ожирения, но не зависело от его типа: при ожирении II степени $42,2 \pm 4,1$ нг/мл, при III степени $69,2 \pm 6,7$ нг/мл ($p < 0,05$). Гиперлептинемия не зависела от гиперинсулинизма и инсулинорезистентности. Не выявлено корреляционной связи уровня лептина и С-пептида, кортизола, ПРЛ, т.е. секреция лептина зависит от количества жировых клеток и, очевидно, не регулируется ПРЛ, инсулином, кортизолом. Выборочно у 6 чел. (3 чел. с АО, 3 чел. с ГФО) проверена динамика лептинемии. При снижении массы тела гиперлептинемия уменьшается и при АО, и при ГФО. Таким образом, гормональные нарушения при обоих типах ожирения сходны, и нельзя согласиться с мнением, что АО по своему прогнозу намного опаснее ГФО.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ РЕФЛЕКСОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ У ДЕТЕЙ

Терских И.А.

Курский государственный медицинский университет,
Курск

Методы рефлексотерапии (РТ) давно и широко применяются при различных заболеваниях у взрослых (Табеева Д. М, 1980, Мачерет Е. Л., Самосюк И.З., 1982). Однако, по настоящее время у исследователей не сложилось единого мнения о методике применения рефлексотерапии в комплексном лечении больных хроническими заболеваниями легких (ХЗЛ), протекающих с синдромом бронхиальной обструкции. Детский контингент требует ещё более дифференцированного подхода к выбору и назначению РТ с учетом особенностей течения респираторного заболевания, возраста и психоэмоционального статуса.

Объектами исследования были 50 больных ХЗЛ обоего пола, разделенные на 2 группы, равных по численности и сопоставимых по тяжести течения бо-