**Рябенко Вікторія Вікторівна. Роль пептидного комплексу тимуса - тималіну та пептидного комплексу нирок в регуляції процесів апоптозу тимоцитів за фізіологічних умов та модуляції активності їх внутрішньоклітинних регуляторних систем. : Дис... канд. наук: 14.03.08 - 2004.**

|  |  |
| --- | --- |
| |  | | --- | | Рябенко В.В. Роль пептидного комплексу тимуса – тималіну та пептидного комплексу нирок в регуляції процесів апоптозу тимоцитів за фізіологічних умов та модуляції активності їх внутрішньоклітинних регуляторних систем.- Рукопис.  Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.08 - імунологія та алергологія. - Український державний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, 2004.  Показано, що пептидні препарати із тимуса (тималін) і нирок (ПКН) здатні здійснювати фізіологічну регуляцію процесів апоптозу тимоцитів. Ця регуляція відбувається диференційовано в залежності від вихідного стану клітини, а саме – співвідношення експресії анти- та проапоптичних білків Bcl-2/P53 і полягає в індукції або інгібуванні апоптозу тимоцитів. Основним фактором регуляції апоптозу тимоцитів за фізіологічних умов виступає білок Bcl-2. При цьому відсутність реакції тимоцитів на пептиди в деяких випадках може бути обумовлена генетичним поліморфізмом у тварин – донорів тимоцитів.  Модуляція активності внутрішньоклітинних регуляторних систем речовинами, які специфічно на них впливають (глюкокортикоїди, кальцієвий іонофор, форболовий ефір, теофілін, хелатори внутрішньоклітинного (ВАРТА) та зовнішньоклітинного (ЕДТА) кальцію призводить до активізації процесів апоптозу тимоцитів. За цих умов тималін та пептидний комплекс нирок виступають в ролі інгібіторів процесів апоптозу тимоцитів. Антиапоптична дія регуляторних пептидів є специфічною і пов’язана з підвищенням експресії Bcl-2.  На моделі аутоімунної патології мишах NOD було показано, що пептидні препарати із тимуса (тималін) та із нелімфоїдних органів (пептидний екстракт шлункової залози) здатні активізувати процеси апоптозу тимоцитів при їх послабленні. Це дозволяє розширити застосування цих препаратів при аутоімунних процесах.  Тималін і ПКН у відновлювальний період після g-опромінення, мають спільну антиапоптотичну дію, направлену на обмеження радіаційного апоптозу, що може бути одним із механізмів їх радіопротекторних властивостей.  Таким чином, пептидні препарати є високоефективними модуляторами процесів апоптозу тимоцитів за фізіологічних умов, при модуляції їх внутрішньоклінних регуляторних систем, так і за умов порушень їх рівня. Це доводить перпективність застосування препаратів регуляторних пептидів для цілеспрямованої імунокорекції при патологіях, що супроводжуються порушеннями процесів апоптозу тимоцитів. | |
| |  | | --- | | Пептидні препарати із тимусу та паренхіматозних органів беруть участь в регуляції процесів апоптозу тимоцитів за фізіологічних умов, модуляції активності їх внутрішньоклітинних регуляторних систем та патологічних станах, що супроводжуються їх порушенням.   1. Модулювання функціонального стану тимоцитів речовинами, що впливають на активність внутрішньоклітинних регуляторних систем (форболові ефіри, кальцієві іонофори, хелатори кальцію, глюкокортикоїди, теофілін) є ефективним способом індукції апоптозу тимоцитів і зручним та інформативним засобом вивчення фізіологічного впливу та механізмів дії регуляторних пептидів. 2. Пептидні препарати диференційовано регулюють апоптоз тимоцитів за фізіологічних умов в залежності від вихідного стану клітини, а саме – стійкості до апоптозу на базальному рівні, визначеної як коефіцієнт співвідношення Bcl-2/P53, та можуть індукувати резистентність до апоптозу за рахунок активації Вcl-2. Конститутивна стійкість до апоптозу у тимоцитів свиней породи Полтавська біла також може бути обумовлена внутрішньовидовим генетичним поліморфізмом. 3. Регуляторні пептиди тимуса і нирок проявили захисну дію при дексаметазон-індукованому апоптозі тимоцитів шляхом підвищення вмісту Вcl-2. Сполучення інгібування апоптозу з одночасним зростанням експресії CD95 підтверджує можливість альтернативної ролі СD95 відносно тимоцитів, а не тільки як молекули запуску апоптозу. 4. Пептидні комплекси тимуса і нирок проявили функціональний антагонізм по відношенню до індукторів апоптозу ФМА і теофіліну за рахунок збільшення рівня експресії Bcl-2 і нормалізації експресії CD95 і Р53, що свідчить про їх модулюючий вплив на активність обох протеїнкіназа С і аденілатциклазної регуляторних систем. 5. Тималін і ПКН на фоні дії іонофора запобігали підвищеній готовності до апоптозу шляхом зниження експресії CD95, і стимуляції експресії продукту гену bcl-2 в тих клітинах, що конститутивно його експресують. 6. Органні пептидні комплекси тимуса і нирок виявили блокуючий вплив на апоптоз тимоцитів, що розвинувся за умов хелатування внутрішньо- та зовнішньоклітинного кальцію ЕДТА і ВАРТА, за рахунок підвищення експресії Bcl-2. 7. Вивчення апоптозу тимоцитів за умов модуляції кальцієвої меседжерної системи системи показало, що антиапоптичні ефекти регуляторних пептидів є специфічними, незалежними від наявності кальцію всередині та ззовні клітини та обумовлені експресією Вcl-2. В основі антиапоптичної дії пептидів тимуса і нирок покладені механізми, позв'язані з регуляцією балансу цитозольного кальцію, що опосередковані білком Bcl-2. 8. Пептидні препарати із тимуса і підшлункової залози здатні підсилювати процеси апоптозу тимоцитів при зниженні їх інтенсивності у мишей лінії NOD з аутоімунними порушеннями. 9. Тималін і ПКН здатні послаблювати процеси апоптозу тимоцитів мишей лінії BALB/c при їх активації -опроміненням, що може бути одним із механізмів радіопротекторних властивостей вивчаємих препаратів. | |