**Расін Олексій Михайлови. Роль рецепторів, які активують проліферацію пероксисом-гамма, в регуляції функцій та апоптозу моноцитів : Дис... канд. наук: 14.03.08 - 2009.**

|  |  |
| --- | --- |
| |  | | --- | | **Расін О.М. Роль рецепторів, які активують проліферацію пероксисом-гамма, в регуляції функцій та апоптозу моноцитів. Рукопис. Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за фахом 14.03.08 – імунологія і алергологія. Донецький національний медичний університет ім. М. Горького. М. Донецьк, 2008.**  У дисертації отримані експериментальні дані та зроблені теоретичні узагальнення, що свідчать про важливу роль рецепторів, які активують проліферацію пероксисом-гамма (PPAR), і їхніх агоністів - аторвастатину і розиглітазону, а також про значення поліморфізму цих рецепторів у регуляції активності головних клітин природженого та набутого імунітету – моноцитів/ макрофагів, зокрема про активацію апоптозу і негативний вплив PPAR на функціональну активність моноцитів/макрофагів: зниження продукції активного кисню, поглинальної функції та продукції фактора некрозу пухлин-альфа. Одержані в нашому дослідженні результати свідчать про імуносупресивну активність PPAR, більше виражену в осіб із 12Ала алелем цих рецепторів. Загалом, вони свідчать про важливу роль імунної системи (зокрема, мононуклеарної фагоцитарної системи) в патогенезі хронічного запалення і велике значення досліджень поліморфізму білків регуляторних систем для теоретичної та клінічної імунології, імунокорекції та імунореабілітації. | |
| |  | | --- | | У дисертації одержані експериментальні дані та зроблені теоретичні узагальнення, які свідчать про активацію апоптозу та пригнічення інших досліджених функцій моноцитів/макрофагів крові людини агоністами ядерних транскрипційних факторів - рецепторів, що активують проліферацію пероксисом-гамма (PPAR), аторвастатином і розиглітазоном, а також вищу функціональну активність 12Ала алеля цих рецепторів. Це свідчить про негативний вплив PPAR на функціональну активність моноцитів крові людини.  1. В українській популяції знайдене значне розповсюдження алеля 12Ала гена PPAR (20,7%), що дещо перевищує середні показники серед європеоїдів (12-20%). У групі хворих з явищами метаболічного синдрому частота 12Ала алеля має тенденцію до нижчих показників, ніж у здорових осіб (-11,9%, р=0,092), що відповідає даним, одержаним у хворих на цукровий діабет 2 типу в різних популяціях.  2. Установлено підвищення інтенсивності апоптозу моноцитів/ макрофагів під впливом двох різних за структурою і механізмом дії агоністів РРAR. У діапазоні застосованих доз аторвастатин у середньому збільшував апоптоз М/М на 37-75%, розиглітазон - на 65-130%. Більш виражений ефект цих агоністів спостерігався у М/М, одержаних від осіб із алелем 12Ала (на 12-100% у порівнянні з групою з генотипом Про12Про).  3. Аторвастатин і розиглітазон знижують продукцію моноцитами /макрофагами активних форм кисню на 5-14% і 6-18%, відповідно, про що свідчать дані НСТ-тесту, і на 38-68% за даними вивчення хемілюмінесценції. Найбільше зниження продукції активних форм кисню (на 10-17%) спостерігалося в групах М/М з 12Ала алелем.  4. Агоністи PPAR мають різноспрямований вплив на фагоцитарну (поглинальну) функцію моноцитів/макрофагів. Аторвастатин знижує цю здатність перважно у осіб з 12 Ала алелем на 8-15%. Розиглітазон дозою 10 і 30 мкмоль/л знижував цю функцію на 7-12%, а дозою 100 мкмоль/л підвищував її. Останнє більш виражено у М/М, одержаних від осіб із алелем 12Ала на 10-12%.  5. Аторвастатин і розиглітазон знижують продукцію моноцитами/ макрофагами фактора некрозу пухлин - альфа в середньому на 24,5 і 40,5% відповідно. Це зниження більше в М/М, одержаних від осіб із 12Ала алелем на 12%. Одержані в нашому дослідженні результати свідчать про імуносупресивну активність PPAR, більше виражену в осіб із 12Ала алелем цих рецепторів, Загалом, вони свідчать про важливу роль імунної системи (зокрема, мононуклеарної фагоцитарної системи) в патогенезі хронічного запалення і велике значення досліджень поліморфізму білків регуляторних систем для теоретичної та клінічної імунології, імунокорекції та імунореабілітації.  **Практичні рекомендації.**Необхідно продовжити дослідження імуносупресивної дії агоністів PPAR як в експериментах, так і в умовах клініки, як чинників запобігання та лікування хронічного запалення, яке є основою розвитку найпоширеніших хвороб людства. Дані про слабший імуномодулюючий ефект агоністів PPAR у осіб з генотипом Про12Про, який переважає в українській популяції, вказують на необхідність диференційованого дозування цих препаратів в залежності від генотипу пацієнта. Наявність генотипу Про12Про маємо вважати одним із додаткових чинників ризику розвитку метаболічного синдрому і асоційованих із ним хвороб. Подальші дослідження, на наш погляд, мають бути спрямовані на з'ясування механізмів взаємодії PPAR з іншими ядерними транскрипційними чинниками, а також з іншими типами PPAR – альфа і бета/дельта, які також виконують певну роль у регуляції функцій мононуклеарної макрофагальної системи. | |