**Весніна Людмила Едуардівна. Фізіологічна регуляція функціонального стану мембран лімфоцитів периферійної крові пептидним комплексом нирок : дис... д-ра мед. наук: 14.03.03 / Вищий держ. навчальний заклад України "Українська медична стоматологічна академія". — Полтава, 2006. — 241арк. — Бібліогр.: арк. 192-229.**

|  |  |
| --- | --- |
|

|  |
| --- |
| Весніна Л.Е. Фізіологічна регуляція функціонального стану мембран лімфоцитів периферійної крові пептидним комплексом нирок. – Рукопис.Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.03 – нормальна фізіологія. – Інститут геронтології АМН України, Київ, 2006.Дисертація присвячена теоретичному узагальненню та новому вирішенню наукової проблеми визначення механізмів регуляції функціонального стану плазматичної мембрани лімфоцитів периферійної крові фізіологічно активними речовинами, які продукуються нирками, та реалізують свій вплив за фізіологічних умов, за умов дії ендогенних імуномодуляторів, за умов модуляції активності окремих ланок основних шляхів сигнальної трансдукції та пригнічення метаболічних процесів.Результати досліджень свідчать про можливість фізіологічної регуляції функціонального стану мембран лімфоцитів периферійної крові пептидним комплексом, отриманим з тканин органу нелімфоїдного походження – кіркової речовини нирок, яка реалізується зміною рівня та характеру експресії поверхневих мембранних рецепторів лімфоцитів. Визначено, що до трансдукції сигналу пептидного комплексу нирок у клітину залучені процеси фосфорилування за тирозином, які відбуваються на початкових та більш віддалених за часом етапах реалізації біологічної дії. На поверхні мембрани периферійних лімфоцитів визначені специфічні рецептори з низькою афінністю до пептидного комплексу нирок.Обгрунтована ідентичність механізмів реалізації біологічної дії пептидних комплексів, отриманих з кіркової речовини нирок та тимусу. |

 |
|

|  |
| --- |
| У дисертації представлено теоретичне узагальнення та нове рішення наукової проблеми визначення механізмів регуляції функціонального стану мембран лімфоцитів периферійної крові фізіологічно активними речовинами, які продукуються нирками та реалізують свій вплив за фізіологічних умов, за умов дії ендогенних імуномодуляторів, за умов модуляції активності окремих ланок основних шляхів сигнальної трансдукції та пригнічення метаболічних процесів.1. За допомогою розробленого способу моделювання поверхневих рецепторів лімфоцитів визначено, що пептидний комплекс нирок здатний стимулювати функціональну активність інтактних лімфоцитів за рахунок модуляції рівня експресії поверхневих рецепторів. Під час 30-ти та 60-хвилинної інкубації ПКН переважно збільшував рівень експресії антигенних детермінант CD3, CD4, CD8 та HLA-DR, знижував експресію CD22. Інкубація лімфоцитів з ПКН протягом 24 годин виявила стимулювання експресії CD3, CD4, CD8 та HLA-DR, пригнічення – CD72. Тималін під час 30-ти та 60-хвилинної інкубації також збільшував рівень експресії поверхневих імуноглобулінових рецепторів, CD3, CD4, CD8 та HLA-DR переважно в середній та максимальній концентраціях, знижував експресію CD72 у максимальній концентрації. При інкубації з тималіном протягом 24 годин зростав рівень експресії CD3, CD4, CD8 та HLA-DR.2. Порівняння впливу ПКН та тималіну за умов дії ендогенних імуномодуляторів визначило односпрямовану модулюючу дію. За умов дії ІЛ-2 ПКН викликав достовірне збільшення експресії CD3 у 1,3 рази, зниження експресії CD4 у 1,2 рази, CD8 та CD72 – у 1,3 рази. Тималін за подібних умов підвищував експресію CD3 на 11,85%, HLA-DR на 21,69%, знижував - CD8 на 33,74%, CD72 на 35,65% (р<0,05). ПКН відновлював знижену під дією гідрокортизону експресію CD3 і CD8, зменшував – CD4 та HLA-DR. Тималін підвищував рівень експресії CD3, CD4 та CD8, знижував - HLA-DR. За умов дії a-ІФН ПКН відновлював знижений рівень експресії антигенних детермінант Т-клітин (CD3, CD4, CD8), HLA-DR та продовжував збільшення експресії CD72. Тималін також відновлював знижений під дією a-ІФН рівень експресії антигенних детермінант.3. ПКН та тималін стимулювали експресію мембранних рецепторів лімфоцитів незалежно від рівня іонів кальцію всередині клітини і в позаклітинному просторі. Така дія була опосередкована властивістю досліджених пептидних речовин відновлювати необхідний рівень внутрішньоклітинного кальцію або збільшувати його, діючи подібно до кальцієвого іонофору А23187.4. Для ПКН визначено функціональну антагоністичну дію по відношенню до протеїнкіназної сигнальної системи. ПКН знижував індуковану ФМА експресію CD4 на 22,91%, CD8 на 13,26%, CD72 на 24,32%, поверхневих імуноглобулінових рецепторів на 39,20%, викликав подальше зниження експресії HLA-DR на 33,33% (р<0,05). Тималін також знижував експресію CD3 на 11,22%, CD4 на 35,24%, поверхневих імуноглобулінів на 13,57% (р<0,05).5. За умов пригнічення активності Na+,K+-АТФази за допомогою уабаїну ПКН та тималін володіли здатністю стимулювати функціональну активність клітин шляхом збільшення рівня експресії антигенних детермінант СD4, СD8, поверхневих імуноглобулінів та СD72. На експресію СD3 пептидні речовини діяли різноспрямовано.6. При попередньому видаленні рецепторів з поверхні мембрани трипсином ПКН та тималін здатні відновлювати експресію поверхневих рецепторів лімфоцитів. За умов пригнічення метаболічних процесів у клітині за допомогою метотрексату дія пептидних речовин мала відмінності в збільшенні експресії деяких рецепторів. Так, ПКН стимулював експресію CD3 та CD8, тималін - поверхневих імуноглобулінових рецепторів і детермінант CD3. Комплексна обробка клітин трипсином та метотрексатом визначила, що ПКН притаманна властивість відновлювати рівень експресії ефективніше, ніж тималіну.7. На поверхні мембран лімфоцитів за умов відсутності перехресного зв’язування виявлено низькоафінні рецептори до ПКН та тималіну. Визначено, що ПКН взаємодіяв з 38,0 % клітин, які переважно несуть маркери HLA-DR, CD3, CD16, CD4, та в меншій мірі CD8 та CD95, практично не зв’язувався з клітинами з фенотипом CD22+. Тималін взаємодіяв з 17,7% лімфоцитів.8. У реалізації мембраноопосередкованого впливу ПКН беруть участь процеси фосфорилування мембранних білків лімфоцитів за залишками тирозину, які відбуваються на початкових та більш віддаленних за часом етапах сигнальної трансдукції.9. Модуляція функціональної активності лімфоцитів відбувається шляхом зміни перегрупування поверхневих рецепторів лімфоцитів у площині мембрани у вигляді кластерів, петчів та кепів, визначаючи здатність ПКН та тималіну впливати на початковий етап формування контактного сайту Т-клітинного рецептора з антиген-презентуючою клітиною – поляризацію клітин та функціональну активність В-клітинного рецептора.10. Реалізація модулюючого впливу пептидних комплексів центрального та периферичного походження - ПКН та тималіну на функціональний стан мембран лімфоцитів периферійної крові відбувається подібними механізмами дії. Визначено односпрямований мембраноопосередкований стимулюючий вплив ПКН та тималіну за фізіологічних умов, за умов дії ендогенних імуномодуляторів, зміни рівня внутрішньоклітинного кальцію. За умов модуляції активності протеїнкіназної сигнальної системи, транспортних систем для іонів та пригніченні метаболічних процесів дія пептидних речовин на експресію окремих рецепторів відрізнялась. Отримані результати свідчать про універсальність дії пептидного комплексу нирок та тималіну. |

 |