

УЧАСТИЕ ЛЕЙКОТРИЕНОВ В РЕГУЛЯЦИИ
ИММУННОГО ОТВЕТА

Кайдашев И.П., Куценко Н.Л.

Украинская медицинская стоматологическая
академия, г. Полтава

В обзоре литературы обобщены литературные данные относительно роли лейкотриенов в регуляции иммунного ответа, экспрессии лейкотриеновых рецепторов на поверхности иммунокомпетентных клеток, изменения функционального состояния иммуноцитов в результате модуляции лейкотриеновых рецепторов. Сделан вывод о множестве эффектов антислекотриеновых препаратов, о их роли в иммунорегуляции, что требует глубоких исследований с целью патогенетически обоснованной терапии аллергических заболеваний и расширения спектра действия

SUMMARY

PARTICIPATION OF THE LEUKOTRIENES AT
IMMUNE RESPONSE REGULATION

Kaydashev I.P., Kutsenko N.L.

The Ukrainian Medical Stomatological Academy,
Poltava

In the review a role of leukotrienes of immune response regulation, the leukotriene receptors expressed on immune cells, modulation of this receptors influences the activity of inflammatory cells are presented. We conclude numerous effects of antileukotriene preparations and their role in immunoregulation require deep study for proved pathogenetic therapy of allergic diseases and a spreading of this preparations in the management.

УДК 615.276.4: 616-092: 612.017.1]. 015.44.076.9

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЯ ЭКСПРЕССИИ ПОВЕРХНОСТНЫХ
РЕЦЕПТОРОВ ЛИМФОЦИТОВ ПОД ДЕЙСТВИЕМ ТИМАЛИНА

Веснина Л.Э., Кайдашев И.П.

Украинская медицинская стоматологическая академия, г. Полтава

ВСТУП

Імуномодулююча дія є одним із найбільш важливих аспектів достатньо широкого спектру діяльності особливої групи біологічно активних речовин - регуляторних пептидів (РП). Так, зокрема, результати досліджень свідчать про вплив РП на рецепторний апарат лімфоцитів. Пептиди тимічного походження викликають індукцію Т-клітинних маркерів кістномозкових протимоцитів людини, які є характерними для зрілих Т-клітин: CD3, CD4 та CD8 [1]. В культурі лімфоцитів хворих з опіками бурсопептид-1 стимулює експресію диференцированих антигенів В-лімфоцитів (CD19, CD21, CD22, CD23, CD38, CD72, sIgM) [2]. Бурсопептид-2 володіє широким спектром біологічної дії, стимулюючи експресію диференцированих антигенів ТВ-лімфоцитів та NK-клітин (CD2, CD3, CD4, CD16, CD25, CD21, CD22, CD23, sIgM).

Тканинні пептидні комплекси епіталамін, тималін [3,4], тактивін, міелопід [5] володіють здатністю підсилювати або послаблювати експресію поверхневих рецепторів імуноцитів, тим самим модулюючи їх функціональну активність.

Властивість впливати на експресію поверхневих антигенних детермінант лімфоцитів знайдено у пептидного комплексу, отриманого із кіркової речовини нирок (ПКН) [6]. Ряд досліджень, проведених з використанням ендогенних імуномодуляторів дозволили запропонувати мембраноопосередкований механізм дії ПКН [7,8]. Використання тималіну в окремих дослідженнях з ПКН в якості пептиду порівняння показало, що тималін вірогідно збільшував експресію поверхневих імуноглобулінів і молекул CD3, попередньо знижених метотрексатом [9]. На фоні активації протеїнкінази С за допомогою ФМА тималін знижував експресію CD3, CD4, поверхневих імуноглобулінів [10].

В експериментах з ПКН з використанням речовин, які модулюють окремі ланки основних сигнальних шляхів та пригнічують метаболічні процеси, ми отримали дані, які надають можливість зробити висновок, що зміна експресії відбувається переважно за рахунок початкових, швидких етапів сигнальної трансдукції [10, 11], але також і на етапі мобілізації внутрішньоклітинного пулу вже синтезованих рецепторів [9].

Мета даної роботи - дослідити, яким чином впливає

тималін на експресію поверхневих антигенних детермінант інтактних лімфоцитів в динаміці та виявити, на якому саме етапі тималін реалізує свій вплив.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Роботу проводили з використанням суспензії лімфоцитів периферійної крові відносно здорових донорів, яку отримували за стандартною методикою [12], та культивували у кінцевій концентрації 1-1,5 10^6 /мл у середовищі RPMI-1640 ("Gibco BRL", Шотландія) з додаванням 10% інактивованої телячої сироватки при 37°C.

Комерційний препарат тималін (завод медпрепаратів, Санкт-Петербург, Росія), додавався до клітин в дозах 0,05; 0,12 та 0,5 мкг/мл, які інкубували протягом 30-та 60-ти хвилин, та протягом 24 годин при 37°C. В якості контролю було використано фосфатно-сольовий буфер.

Рівень поверхневої експресії рецепторів реєстрували методом непрямой імунофлюоресценції з використанням набору моноклональних антитіл до найбільш важливих антигенних детермінант (CD3, CD4, CD8, CD72 та HLA-DR) та кон'югованих з ФІПЦ анти-F(ab)₂-антитіл (ОО "Сорбент", Москва). Поверхневі імуноглобулінові рецептори визначали методом прямого ІФА з антитілами, які помічені ФІПЦ, проти Ig A, M, G. Рівень та характер флюоресценції визначали, як і раніше [13].

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою стандартного пакету програм STATISTICA.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Досліджено експресію найбільш важливих антигенних детермінант лімфоцитів: CD3, яка є TCR-асоційованим комплексом, та бере участь в трансдукції сигналу у клітину; корелептори Т-клітинної активації CD4 (ліганд - молекули ГКГС II класу) та CD8 (ліганд - молекули ГКГС I класу); CD72, яка експресується на В-клітинах усіх стадій диференцировки (ліганд - CD5) та HLA-DR, яка експресується на поверхні Т-лімфоцитів протягом S-фази клітинного циклу або після неї, та є ознакою активації лімфоцитів [14].

Для проведення дослідження досліди було сгруповано по тривалості часу інкубації в дві серії - короткочасні інкубації по 30 та 60 хвилин, та довготривалі - протягом 24 годин.

Інкубація протягом 30 хвилин призвела до вірогідного підвищення рівня експресії поверхневих імунoglobulinових рецепторів на 43,75% при використанні максимальної дози тималіну (табл. 1).

Таблиця 1.

ЗМІНА ЕКСПРЕСІЇ ПОВЕРХНЕВИХ РЕЦЕПТОРІВ ЛІМФОЦИТІВ ПІД ДІЄЮ ТИМАЛІНУ ПРОТЯГОМ 30 ХВИЛИН (M ± σ)

Експресія антигенних детермінант (% позитивних клітин)	Інтактні лімфоцити (n=5)	Лімфоцити, інкубовані з тималіном в дозі 0,5 мкг/мл, (n=5)	Лімфоцити, інкубовані з тималіном в дозі 0,12 мкг/мл, (n=5)	Лімфоцити, інкубовані з тималіном в дозі 0,05 мкг/мл, (n=5)
Ig A,M,G	19,2 ± 3,49	27,6 ± 3,65*	22,0 ± 2,92	16,4 ± 6,73
CD 3	73,8 ± 5,59	81,0 ± 4,3	85,6 ± 4,28*	79,8 ± 4,44
CD 4	33,8 ± 3,7	39,0 ± 3,16	45,4 ± 4,72*	41,0 ± 7,11*
CD 8	25,4 ± 3,78	33,2 ± 2,86*	26,6 ± 4,98	29,4 ± 3,65
CD 72	12,0 ± 3,87	7,8 ± 3,63*	10,6 ± 3,51	16,2 ± 4,6
HLA-DR	23,0 ± 3,87	25,2 ± 8,64	30,8 ± 3,7*	20,6 ± 4,28

Примітка. * - p<0,05 - порівняння показників між інтактними лімфоцитами, та лімфоцитами, які інкубували з різними дозами тималіну.

Таке підвищення супроводжувалось збільшенням утворення кластерів із поверхневих імунoglobulinів з 5,0 ± 2,74% до 18,4 ± 4,56%. Використання тималіну в мінімальній дозі призвело до вірогідного зниження кількості утворених петчів та збільшення - кластерів.

Вірогідне підвищення антигенної детермінанти CD3 на 15,99% спостерігалось при використанні середньої дози.

Для молекул CD4 підвищення експресії було наявним при інкубації з середньою та мінімальною дозами тималіну - на 34,32% та 21,30% відповідно (p<0,05). Вірогідні зміни перерозподілу рецепторів CD4 при використанні мінімальної дози тималіну відображено слідуючим чином: зниження кепів з 7,4 ± 2,3% до 2,2 ± 1,64%; петчів з 9,0 ± 2,24% до 4,2 ± 2,59% та підвищення кластерів з 17,4 ± 2,79% до 34,6 ± 4,93%.

При використанні максимальної дози тималіну відбувалось вірогідне підвищення рівня експресії CD8 на 30,71%. Використання середньої дози тималіну супроводжувалось вірогідним зменшенням кількості кластерів.

Дослідження експресії CD72 показало вірогідне зменшення на 35% при інкубації з максимальною дозою тималіну.

Експресія HLA-DR вірогідно підвищувалась при інкубації з середньою дозою тималіну - на 33,91%, що супроводжувалось підвищенням утворення петчів з 2,0 ± 1,58% до 8,4 ± 3,36%.

Проведення інкубації лімфоцитів з тималіном протягом 60-ти хвилин показало наступні результати [10]. Значного збільшення набувала експресія антигенної детермінанти CD3 при додаванні тималіну в усіх досліджених дозах (табл. 2).

Таблиця 2.
ЗМІНА ЕКСПРЕСІЇ ПОВЕРХНЕВИХ РЕЦЕПТОРІВ ЛІМФОЦИТІВ ПІД ДІЄЮ ТИМАЛІНУ ПРОТЯГОМ 60 ХВИЛИН (M ± σ)

Експресія антигенних детермінант (% позитивних клітин)	Інтактні лімфоцити (n=7)	Лімфоцити, інкубовані з тималіном в дозі 0,5 мкг/мл, (n=7)	Лімфоцити, інкубовані з тималіном в дозі 0,12 мкг/мл, (n=7)	Лімфоцити, інкубовані з тималіном в дозі 0,05 мкг/мл, (n=7)
Ig A,M,G	29,86 ± 4,74	35,0 ± 2,24*	41,29 ± 3,82*	30,86 ± 3,53
CD 3	49,43 ± 4,20	68,43 ± 4,28*	59,14 ± 4,41*	62,29 ± 4,15*
CD 4	31,29 ± 3,20	42,14 ± 4,34*	40,0 ± 4,70*	34,71 ± 5,22
CD 8	33,57 ± 2,76	37,86 ± 6,12	39,57 ± 2,94*	25,71 ± 4,27*
CD 72	19,71 ± 2,56	15,43 ± 6,45	27,0 ± 2,52*	12,86 ± 3,89*
HLA-DR	31,14 ± 2,79	39,57 ± 3,21*	27,86 ± 3,72	14,0 ± 3,92*

Примітка. * - p<0,05 - порівняння показників між інтактними лімфоцитами, та лімфоцитами, які інкубували з різними дозами тималіну.

Перегрупування рецепторів відбувалось наступним чином: для максимальної дози тималіну є наявним вірогідне зниження рівня утворених кепів та збільшення петчів (з 5,0 ± 2,45% до 19,14 ± 3,24%) та кластерів (з 26,0 ± 3,61% до 39,0 ± 5,83%). Для середньої та мінімальної дози тималіну є характерним підвищення кількості петчів до 11,43 ± 2,44% та до 16,0 ± 4,4% відповідно.

Вірогідно підвищувався рівень експресії поверхневих імунoglobulinів та молекул CD4 при використанні тималіну в максимальній та середній дозі. Для поверхневих імунoglobulinів таке збільшення дорівнювало 17,21% та 38,28%, для молекул CD4 - відповідно 34,68% та 27,84%. Найбільш характерним для поверхневих імунoglobulinових рецепторів є перегрупування у вигляді кепів, рівень яких збільшувався при використанні максимальної дози тималіну з 5,14 ± 2,27% до 12,0 ± 3,11%, до 16,0 ± 2,89% середньої та до 15,71 ± 2,29% мінімальної дози відповідно. Для антигенних детермінант CD4 було наявним вірогідне збільшення рівня кластерів при додаванні тималіну в усіх використаних дозах.

Різностямовані зміни спостерігались при дослідженні експресії CD8 та CD72. Так, при використанні тималіну в середній дозі показники експресії вірогідно збільшувались (на 17,87% - CD8 та на 36,99% - CD72). Додавання мінімальної дози речовини приводило до зменшення показника експресії (на 23,41% для CD8 та на 34,75% для CD72). Зміна характеру перегрупувань рецепторів відбувалась таким чином: збільшувалась кількість петчів з молекул CD8 при використанні тималіну в усіх дозах: з 13,44 ± 2,61% до 21,0 ± 8,21% (максимальна доза тималіну) та до 22,29 ± 2,06% та 19,29 ± 3,4% (відповідно середня та мінімальна дози). Використання мінімальної дози також характеризувалось вірогідним зниженням рівня кластерів.

Для дослідженого маркеру CD72 вірогідним було зниження рівня кепів при використанні максимальної дози тималіну, кепів та петчів - мінімальної дози, та підвищення рівня петчів при використанні середньої дози тималіну.

Експресія HLA-DR також змінювалась різноспрямовано - ми спостерігали при використанні максимальної дози тималіну вірогідне збільшення експресії, а мінімальної дози - зменшення. Також максимальна доза тималіну сприяла вірогідному підвищенню рівня утворених кепів та кластерів - відповідно з $11,0 \pm 2,45\%$ до $17,43 \pm 4,2\%$ та з $5,0 \pm 1,83\%$ до $8,86 \pm 1,95\%$.

Таким чином, під час 30-ти хвилинної інкубації використання тималіну характеризувалось збільшенням рівня експресії Ig та CD8 (максимальна доза тималіну), CD3 та HLA-DR (середня доза), CD4 (середня та мінімальна дози), зниженням експресії CD72 при додаванні максимальної дози тималіну. 60-ти хвилинна інкубація лімфоцитів з тималіном призводила до підсилення експресії поверхневих імуноглобулінових рецепторів, CD3, CD4, CD8 та CD72, зниження - HLA-DR [10].

Результати першої серії досліджень фактично ще раз підтверджують нашу думку стосовно того, що тималін, як і ПКН викликає швидку відповідь клітини на початкових етапах сигнальної трансдукції, на рівні мембрани модулюючи рівень експресії антигенних маркерів.

В другій серії досліджень при 24-х годинній інкубації отримано дані про вірогідне підвищення експресії антигенної детермінанти CD3 при використанні максимальної та середньої дози тималіну (табл. 3) з $62,6\%$ до $70,33 \pm 4,89\%$ та $73,17 \pm 4,36\%$ відповідно.

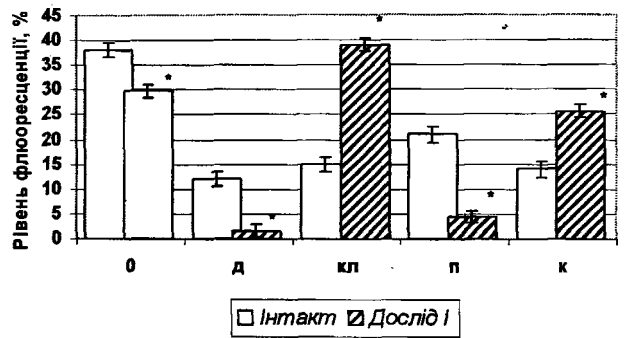
Таблиця 3.

ЗМІНА ЕКСПРЕСІЇ ПОВЕРХНЕВИХ РЕЦЕПТОРІВ ЛІМФОЦИТІВ ПІД ДІЄЮ ТИМАЛІНУ ПРОТЯГОМ 24 ГОДИН (M ± σ)

Експресія антигенних детермінант (% позитивних клітин)	Інтактні лімфоцити (n=6)	Лімфоцити, інкубовані з тималіном в дозі 0,5 мкг/мл. (n=6)	Лімфоцити, інкубовані з тималіном в дозі 0,12 мкг/мл. (n=6)	Лімфоцити, інкубовані з тималіном в дозі 0,05 мкг/мл. (n=6)
CD 3	62,0 ± 6,26	70,33 ± 4,89*	73,17 ± 4,36*	68,5 ± 5,89
CD 4	34,83 ± 3,37	43,67 ± 3,67*	46,17 ± 3,92*	37,0 ± 3,41
CD 8	18,5 ± 2,26	28,33 ± 2,17*	25,83 ± 3,49*	40,17 ± 3,06*
CD 72	12,5 ± 2,43	4,5 ± 2,66*	9,33 ± 4,23	15,17 ± 3,13*
HLA-DR	19,0 ± 5,06	26,33 ± 3,14*	31,33 ± 3,5*	18,17 ± 3,92

Примітка. * - $p < 0,05$ - порівняння показників між інтактними лімфоцитами, та лімфоцитами, які інкубували з різними дозами тималіну.

Використання усіх трьох доз тималіну вірогідно зменшувало кількість клітин з дифузним світінням мембрани, використання максимальної та середньої дози тималіну супроводжувалось вірогідним збільшенням кількості кепів та кластерів з молекул CD3, зменшення петчів (гіст. 1).



Гістограма 1.

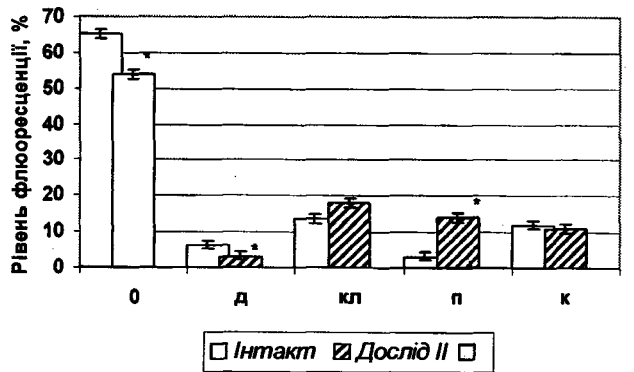
Мембранна флюоресценція CD3⁺-лімфоцитів в інтактній групі та при додаванні тималіну в дозі 0,5 мкг/мл.

Досліджені групи: Інтакт - інтактні клітини; Дослід I - інкубація з тималіном (0,5 мкг/мл).

Тут та далі в гістограмах по осі ординат - відсоток клітин з флюоресценцією; по осі абсцис - види перегрупувань рецепторів: 0 - клітини, у яких відсутня флюоресценція, д - клітини з рівномірним, дифузним світінням мембрани, к - кепи, п - петчи, кл - кластери;

* - вірогідність розбіжностей між досліджуваними групами ($p < 0,05$).

При використанні максимальної дози тималіну експресія антигенної детермінанти CD4 підвищувалась з $34,83 \pm 3,37\%$ до $43,67 \pm 3,67\%$, середньої - до $46,17 \pm 3,92\%$ ($p < 0,05$). Додавання максимальної дози тималіну сприяло збільшенню формування кепів та кластерів CD4 з $11,83 \pm 2,56\%$ до $17,33 \pm 2,8\%$. Середня доза тималіну приводила до вірогідного збільшення петчів з $3,17 \pm 1,83\%$ до $14,0 \pm 3,58\%$ та зниження кількості клітин з дифузним світінням мембрани з $6,33 \pm 2,16\%$ до $3,17 \pm 1,47\%$ (гіст. 2).



Гістограма 2

Мембранна флюоресценція CD4⁺-лімфоцитів в інтактній групі та при додаванні тималіну в дозі 0,12 мкг/мл.

Досліджені групи: Інтакт - інтактні клітини; Дослід II - інкубація з тималіном (0,12 мкг/мл).

Експресія антигенної детермінанти CD8 вірогідно зростала при використанні усіх досліджених доз, максимальне збільшення спостерігалось при додаванні 0,05 мкг/мл тималіну - в 2,17 рази. Перегрупування рецепторів

змінювалось наступним чином: було характерне вірогідне зниження клітин з дифузним світінням мембрани та підвищення кількості утворених кепів. Так, при додаванні тималіну в дозі 0,05 мкг/мл збільшувалась кількість кепів CD8 з 2,0 1,26% до 17,0 ± 3,52%.

Додавання максимальної дози тималіну супроводжувалось вірогідним зниженням експресії детермінанти CD72 з 12,5 ± 2,43% до 4,5 ± 2,66%, навпаки, використання дози 0,05 мкг/мл - збільшенням. Дослідження перегрупувань рецепторів показало зниження кількості клітин з дифузним світінням мембрани (максимальна та середня дози тималіну) та збільшення - кластерів (мінімальна доза).

Збільшення експресії детермінанти HLA-DR відбувалось при додаванні максимальної та середньої дози тималіну - з 19,0 ± 5,06% до 26,33 ± 3,14% та до 31,33 ± 3,5% відповідно. Вірогідне перегрупування рецепторів відмічено при використанні середньої дози тималіну - зниження кількості кепів (з 8,17 ± 2,86% до 3,17 ± 1,47%) та збільшення кластерів (з 6,67 ± 3,5% до 17,0 ± 1,9%).

В другій серії досліджень тималін сприяв вірогідному підвищенню рівня експресії CD3, CD4 та HLA-DR (тималін в максимальній та середній дозі), CD8 (тималін в усіх дозах). Експресія CD72 змінювалась різноспрямовано - підвищувалась або зменшувалась (тималін в мінімальній та максимальній дозах).

Для клітин, які інкубували з тималіном протягом 30- та 60-ти хвилин було характерним підвищення рівня експресії CD3 та CD4 при використанні максимальної та середньої дози тималіну, для молекул CD8 та HLA-DR стимуляція експресії спостерігалась або лише в максимальній, або в середній дозі тималіну. Експресія антигенної детермінанти CD72 змінювалась переважно в бік зниження.

Порівнюючи такі зміни з результатами 24-х годинної інкубації, ми визначили ще більш виразний стимулюючий вплив тималіну в максимальній та середній дозах на експресію молекул CD3 та CD4. Значно підсилювалась експресія детермінанти CD8 - при використанні усіх трьох доз тималіну, особливо - мінімальна (до 117,14%). Зберігається тенденція до збільшення експресії HLA-DR (максимальна та середня дози тималіну). Для CD72 відмічено різноспрямований вплив - стимуляція експресії при додаванні мінімальної, та зниження - максимальної дози тималіну.

На основі результатів попередніх досліджень механізму дії пептидного комплексу нирок нами запропоновано два можливих напрямки реалізації імуномодулюючого впливу ПКН, який опосередковано змінює експресію поверхневих антигенних детермінант лімфоцитів, та, відповідно, їх функціональної активності. По-перше, це дія на мембранному рівні переважно за рахунок початкових, швидких етапів сигнальної трансдукції [10,11]. По-друге, це можливість впливу ПКН на етапі мобілізації внутрішньоклітинного пулу вже синтезованих рецепторів [9] та, що цілком вірогідно, й на більш довготривалих етапах синтетичних процесів, коли пул рецепторів починає відновлюватись.

Ми вважаємо, що результати даної роботи ще раз підтверджують наше припущення, що пептидні речовини, зокрема, тималін, як і ПКН, мають можливість впливати на сборку та доставку на поверхню мембрани рецепторних структур, на синтез нових молекул рецепторів, діючи на рівні генома клітини. Така можливість впливу регуляторних пептидів на експресію окремих генів вже визначена для пептидів вілону та епіталону [15,16]. Останніми роботами показано, що вілон, синтетичний аналог тималіну, в тимоцитах та епітеліальних клітинах стимулює експресію аргірофільних білків областей ядришкових організаторів, відповідно підсилюючи утворення, сборку та транспорт рибосом у цитоплазму, таким чином визначаючи інтенсивність синтезу білку в даних клітинах [17].

ВИСНОВОК

На нашу думку, специфічна імунорегуляторна дія тималіну, як і ПКН, що визначається зміною експресії поверхневих антигенних детермінант лімфоцитів відбувається як на ранніх етапах сприйняття клітиною активуючого сигналу та реалізується за рахунок мобілізації існуючих рецепторних структур, так і на більш віддалених за часом етапах, коли стають задіяними механізми синтезу та доставки на поверхню мембрани нових рецепторних молекул.

ЛІТЕРАТУРА

1. Хавинсон В.Х., Жуков В.В. Пептиды тимуса и механизмы иммуномодуляции //Успехи совр. биол.- 1992.- Т.112, Вып.4.- С. 554-570.
2. Цепелев В.Л., Цепелев С.Л., Зиганшин Р.Х., Цыбиков Н.Н. Изучение иммуностимулирующей активности пептидов, выделенных из бурсы Фабрициуса //Иммунология.- 2003. - № 2.- С. 89-92.
3. Загородняя Э.Д., Кузник Б.И. Эпигаламин как корректор иммунитета при гестозах //В сб. "Регуляторные пептиды в норме и патол". - Чита, 1991.- С. 75-77.
4. Кузник Б.И., Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Цитомедины: 25-летний опыт экспериментальных и клинических исследований. - СПб.: Наука, 1998.- 310 с.
5. Маркова Т.П. Сравнительное изучение влияния миелопода и тактивина на рецепторы В-клеток //Иммунология.- 1995.- № 1.- С. 59-61.
6. Веснина Л.Э., Кайдашев И.П. Участие пептидного комплекса почек в регуляции экспрессии некоторых рецепторов лимфоцитов //Иммунология.- 1998.- N 4.- С. 13-16.
7. Веснина Л.Э., Кайдашев И.П. Экспрессия мембранных рецепторов лимфоцитов под влиянием пептидного комплекса почек на фоне действия иммуномодуляторов //Иммунология.- 1999.- № 6.- С. 36-39.
8. Веснина Л.Э., Кайдашев И.П. Особенности воздействия пептидного комплекса почек на экспрессию антигенных детерминант лимфоцитов, обработанных интерлейкином-2 и гидрокортизоном //Иммунология.- 2000.- № 2.- С. 17-21.
9. Веснина Л.Э., Куценко Н.Л., Кайдашев И.П., Звягольская И.Н. Восстановление поверхностных рецепторов лимфоцитов под действием пептидных комплексов почек и тимуса (тималина) после обработки метотрексатом //Проблемы экологии та медицини.- 2001.- Т.5, № 1-2.- С. 33-37.
10. Роль протеинкиназы С в механизме действия регуляторных пептидов /Веснина Л.Э., Кайдашев И.П., Ножинова О.А. и др. //Проблемы экологии та медицини.- 1999.- Т.3, N 5.- С. 50-54.
11. Тканевые регуляторные пептиды (теоретические основы и перспективы клинического применения) /Веснина Л.Э., Гаркувич А.Л., Гришай Н.Н. и др.; Под общ. ред. Кайдашева И.П., Мищенко В.П., Рыбальченко В.К. - К.: Здоров'я, 2003.- 392 с.
12. Лимфоциты. Методы. /Под ред. Дж. Клауса.- М.: Мир, 1990.- 392 с.
13. Пат. 53122А України 7 А 61К35/23. Спосіб моделювання поверхневих рецепторів лімфоцитів. - Веснина Л.Е., Кайдашев І.П. - N 2002032132; Заявл. 18.03.2002; Опубл. 15.01.2003; Бюл. № 1.
14. Сидоренко С.П. Поверхностные антигены клеток человека, систематизированные международными рабочими совещаниями по дифференцировочным антигенам лейкоцитов человека //Иммунология та алергология.- 1998.- № 3.- С. 16-38.
15. Хавинсон В.Х., Шагаева Л.К., Чернова А.А. Влияние регуляторных пептидов на транскрипцию генов //Бюл. экспер. биол. и мед. - 2003.- Т. 135, № 9.- С. 328-330.
16. Анисимов С.В., Бохлер К.Р., Хавинсон В.Х., Анисимов В.Н. Изучение действия пептидов вилона и

Анисимов В.Н. Изучение действия пептидов вилона и эпителиона на экспрессию генов в сердце мышцы с помощью технологии на основе микрочипов //Бюл. exper. биол. и мед. -2002.- Т. 133, № 3.- С. 340-347.

17. Экспрессия аргирофильных белков областей ядрышковых организаторов в тимocyтaх и эпителиальных клетках тимуса человека в условиях совместного культивирования при действии пептидов вилона и эпителиона /Райхлин Н.Т., Букаева И.А., Смирнова Е.А. и др. //Бюл. exper. биол. и мед.- 2004.- Т.137, № 6.- С. 667-670.

РЕЗЮМЕ
ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЯ ЭКСПРЕССИИ
ПОВЕРХНОСТНЫХ РЕЦЕПТОРОВ
ЛИМФОЦИТОВ ПОД ДЕЙСТВИЕМ ТИМАЛИНА

Веснина Л.Э., Кайдашев И.П.

Украинская медицинская стоматологическая академия, г. Полтава

Исследовано влияние тималина на экспрессию поверхностных рецепторов лимфоцитов. 30-ти минутная инкубация с максимальной дозой тималина усиливала экспрессию Ig и CD8, CD3 и HLA-DR - со средней дозой, CD4 - со средней и минимальной дозой, снижала экспрессию CD72. 60-ти минутная инкубация лимфоцитов с тималином приводила к усилению экспрессии Ig, CD3, CD4, CD8 и CD72, снижению - HLA-DR. 24-х часовая инкубация вызывала более значительное стимулирующее действие тималина в максимальной и средней дозах на экспрессию CD3 и CD4, усиление экспрессии CD8 при использовании трех доз тималина, тенденцию к усилению экспрессии HLA-DR, разнонаправленное воздействие на CD72.

На наш взгляд, специфическое иммунорегуляторное воздействие тималина, как и пептидного комплекса почек, которое определяется изменением экспрессии

поверхностных антигенных детерминант лимфоцитов, происходит как на ранних этапах восприятия клеткой активирующего сигнала и реализуется за счет мобилизации существующих рецепторных структур, так и на более отдаленных во времени этапах, когда становятся задействованными механизмы синтеза и доставки на поверхность мембраны новых рецепторных молекул.

SUMMARY
SURFACE LYMPHOCYTE RECEPTORS EXPRESSION DYNAMIC CHANGES UNDER THYMALINE ACTION

Vesnina L.E., Kaidashev I.P.

Ukrainian Medical Dental Academy, Poltava

They investigate thymaline action to lymphocyte surface receptors expression. Incubation in course of 30 minutes with maximal thymaline dose increased Ig and CD8, CD3 and HLA-DR expression - with an average dose, CD4 - with an average and minimal dose, decreased CD72 expression. Lymphocyte incubation in course of 60 min with thymaline lead to Ig, CD3, CD4, CD8 and CD72 expression increasing and decreasing of only HLA-DR one. Incubation in course of 24 hours caused more significant stimulating thymaline action, the tendency to HLA-DR expression increasing and differently dimensioned action to CD72.

To our point of view, specific immunoregulative thymaline action, as well as kidney peptide complex action, that is determined by lymphocyte surface antigen determinants expression change, occurs both at early stages of activating signal cell perception and is realized by means of existing receptor structures mobilizing and at more prolonged stages when mechanisms of new receptor molecules synthesis and transport to membrane surface are involved.

УДК: 576.32/36.616-006.6.577.17087

ВПЛИВ ХЕЛЕРИТРИНУ ТА САНГВІНАРИНУ НА ДЕЯКІ
ФУНКЦІОНАЛЬНІ ПОКАЗНИКИ МИШАЧИХ МАКРОФАГІВ ЛІНІЇ

J774.2

Старикович М.О., Барська М.Л., Стойка Р.С.
Інститут біології клітини НАН України, Львів

ВСТУП

Функціональний стан клітин імунної системи відіграє важливу роль у протидії різноманітним патологічним процесам, наприклад, пухлинному росту, негативним наслідкам інфекційних захворювань, тощо. Тому пошук високоєфективних імуномодуляторів є актуальним завданням, що триває постійно. Увага дослідників, у першу чергу, звертається на речовини природного походження, які б володіли максимальною здатністю впливати на функції імунних клітин за умов їхньої мінімальної цитотоксичності. Встановлено, що потрапляючи в організм, такі речовини стимулюють макрофаги до утворення різноманітних чинників, що володіють цитотоксичною дією щодо патологічних клітин [5, 9]. Така дія макрофагів може полягати у формі швидкого лізування цих клітин, або більш повільному цитостатичному або цитотоксичному впливу на них. Як правило, механізми цитотоксичного впливу макрофагів вивчають за умов їхнього безпосереднього контакту з клітинами-мішенями, або за рівнем секретування макрофагами цитотоксичних чинників, здатних опосередковувати дію макрофагів. Відомо, що макрофаги мігрують до місця запального процесу у відповідь на дію таких хемотаксичних факторів як С5а та ТФР-β (цей цитокін, зокрема, часто продукується пухлинними клітинами) [3]. У свою чергу, активовані

макрофаги продукують низку цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-6, ФНП-α та ін.), що стимулюють імунну відповідь, деякі поліпептидні фактори росту (ФРФ, ФРТ, ТФР-β), білки комплементу, простагландини та оксид азоту (NO) [13].

Медичні препарати імуномодельючої дії на основі алкалоїдів, широко застосовуються у практиці, проте механізми їх дії вивчені недостатньо. Це зумовлено тим, що вживають мало очищені препарати, а саме екстракти з рослин, що містять суміші різних алкалоїдів. [11, 12].

У даній роботі використано очищені препарати двох алкалоїдів із чистотілу (*Chelidonium majus* L.), а саме хелеритрину (Che) та сангвінаріну (San). Досліджено їхній вплив на деякі функціональні показники мишачих макрофагів лінії J774.2. Зокрема вивчено цитостатичну і цитотоксичну дію цих алкалоїдів *in vitro*, а також їхню здатність модулювати секреторну активність макрофагів, властиво продукцію ними деяких цитокінів, таких як ФНП-α, ТФР-β, а також NO.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Клітини та їх культивування. Мишачі макрофаги лінії J774 отримані з William Harvey Institute in London (Great Britain) та були надані Prof. Janusz Marcinkiewicz from Jagiellonian University in Cracow (Poland). Клітини культивували у середовищі RPMI-1640 (Sigma