

ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

© Весніна Л.Е.

УДК [543.645.6:616.748-092.9]:543.42

ОСОБЛИВОСТІ ПЕПТИДЕРГІЧНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ ІМУНОКОМПЕТЕНТНИХ КЛІТИН

Весніна Л.Е.

ВДНЗУ „Українська медична стоматологічна академія”, м. Полтава

Значительное количество публикаций последних десятилетий, посвященных исследованию механизмов межклеточных взаимодействий дают основание считать пептидэргическую регуляцию основным звеном поддержания гомеостаза и жизнеобеспечения, направленных на координацию процессов биосинтеза и сохранения генетического постоянства клеточного состава органов и тканей. Иммуномодулирующее действие – один из актуальнейших аспектов биологической активности регуляторных пептидов. В обзорной статье рассмотрены особенности прямого и опосредованного воздействия на иммунокомпетентные клетки различных классов пептидных биорегуляторов – нейропептидов, отдельных представителей универсальной диффузной нейроэндокринной системы, пептидов костной и лимфоидной ткани, представителей тетиновой и цитомединовой систем пептидной биорегуляции. Обобщены данные литературы и собственных исследований по изучению мембранного взаимодействия регуляторных пептидов и иммунокомпетентных клеток, в частности, рецепторные и нерцепторные механизмы, внутриклеточные эффекты пептидов, механизмы сигнальной трансдукции, которые принимают участие в реализации воздействия регуляторных пептидов. Рассмотрены уровни воздействия на иммунокомпетентные клетки, дана характеристика воздействия на генетический аппарат, влияние на экспрессию генов. Сделан вывод о важности исследования особенностей пептидэргической регуляции клеток иммунной системы для разработки и использования в клинической практике лекарственных средств на основе регуляторных пептидов.

Ключевые слова: пептидэргическая регуляция, иммунокомпетентные клетки, нейропептиды

Дослідження регуляторних систем є однією з актуальніших проблем сучасної біології та медицини. Контроль та підтримка гомеостазу забезпечується складною багаторівневою системою, що поєднує цілу низку механізмів - нейроендокринних, імунних, клітинних та молекулярних [64]. Численні роботи, присвячені дослідженню механізмів міжклітинних взаємодій дають можливість вважати пептидєргічну регуляцію головним ланцюгом гомеостазу та життєзабезпечення [69], спрямованих на координацію процесів біосинтезу та збереження генетичної сталості.

В основі пептидєргічної регуляції знаходиться загальний тип отримання та переносу інформації на субклітинному, клітинному та тканинному рівнях, що забезпечується поступовим переходом спектрів біологічної активності окремих пептидів та спроможністю адекватно реагувати на різноманітні втручання [69].

Імуномодулююча дія, безсумнівно, є одним із найважливіших аспектів біологічної активності регуляторних пептидів. Незважаючи на високий рівень автономності, функціонування імунної системи знаходиться у значній залежності від сигналів нейроендокринної природи [30], які реалізуються за рахунок секреції у кров регуляторних пептидів, або шляхом впливу на

ендокринний апарат через гіпоталамус, гіпофіз та інші залози внутрішньої секреції.

Вплив різних факторів на імунну систему може бути прямий або опосередкований [30]. У першому випадку має місце їх зв'язування з рецепторами лімфоцитів або макрофагів, у другому – з рецепторами інших імуннокомпетентних клітин або клітин строми органів імунної системи. Такі впливи можуть модулювати розвиток та функціональний стан лімфоцитів [30].

Так, гіпоталамічні нейропептиди можуть безпосередньо взаємодіяти з клітинними рецепторами лімфоцитів, або опосередковано стимулювати продукцію цитокінів або гормонів периферійних ендокринних залоз, які в свою чергу спрямовано змінюють функціональну активність клітин імунної системи [1].

Імуномодулюючі ефекти прямої дії гіпоталамічних нейропептидів виявляються властивістю регулювати процеси проліферації та диференціювання лімфоцитів, стимулювати активність Т-лімфоцитів, NK-клітин та макрофагів, впливати на процеси хемотаксису, антитілоутворення, секреції прозапальних та протизапальних цитокінів [1]. Так, наприклад, пролактин знімає стресобумовлене пригнічення проліферації лімфоцитів периферійної крові, підвищує чутливість лімфоцитів до регуляторних впливів інтерлейкіну-1 (ІЛ) в

реакції бласттрансформації [65]. Соматостатин модулює цАМФ-залежні механізми в макрофагах, які сприяють кооперації антиген-презентуючих клітин з Т-лімфоцитами та прискорює процеси розпізнання вірусних антигенів [84]. Селективні агоністи μ -опіоїдних рецепторів - опіоїдний пептид DAGO та δ -рецепторів - пептид DSLET запобігають зниженню адгезивних властивостей макрофагів [39]. На лімфоцитах периферійної крові знайдено рецептори до вазопресину, які, можливо, опосередковують регуляцію проліферативної активності імункомпетентних клітин, стимульовану фітогемаглютиніном [20].

Властивістю впливати на функціональну активність імунної системи володіють гормони, що продукуються клітинами універсальної дифузної нейроендокринної системи [56]. Так, субстанція Р здійснює пригнічення проліферативної активності Т- та В-лімфоцитів [83], знижує адгезивну властивість Т-лімфоцитів [85], та стимулює секрецію імунoglobulinів А та М В-клітинами [83]. Вазоактивний інтестинальний поліпептид блокує експресію мембранних рецепторів CD80 (B7.1) та CD86 (B7.2), які виконують роль ко-стимуляторів у процесі розпізнання антигену Т-лімфоцитами [88].

Із супернатантів клітин кісткового мозку виділено новий клас пептидних біорегуляторів - мієлопептиди [42], на основі яких розроблено та введено в клінічну практику новий ендогенний імунomodulatory мієлопід [73]. Мієлопід посилює загальну мітотичну активність клітин кісткового мозку та спрямовує їх диференціювання в бік зрілих В-лімфоцитів, посилює експресію пан-В-клітинних антигенів, HLA-DR-антигенів, знижує експресію Sc-1-антигену.

Імунomodulatory та імуностимулюючими властивостями володіє лімфотілін - природний препарат низькомолекулярних пептидів лімфоїдної тканини [49]. Ендотелін-1, відомий як модулятор тону судин, клітинного росту, рилізінгу гормонів з надниркових залоз та багатьох інших ефектів спроможний впливати на проліферацію та мітогенез [16]. Дослідники таку різноманітність ефектів пояснюють наявністю різних сигнальних (трансдукторних) механізмів дії ендотеліну-1.

Значна активність, спрямована на стан елементів імунної системи, зокрема Т-лімфоцитів, фагоцитоз нейтрофільними гранулоцитами, встановлена у пептидних представників тетінової системи біорегуляції [63], згідно якої пептиди та білки синтезуються в клітині у вигляді біологічно неактивних попередників (пре/прогормонів), а потім із них "відрізаються" протеолітичними ферментами структури біологічно активного пептиду.

Властивостями впливати на стан імунної системи володіють і представники цитомединової системи біорегуляції, концепція функціонування якої стала найбільш обґрунтованою [34, 35, 45, 69].

До неспецифічних системних ефектів, якими володіють всі цитомедии, можна віднести модуляцію процесів імунітету та неспецифічної резистентності організму; нормалізацію функцій системи гемостазу [54]; стимуляцію репаративних процесів [45, 69].

Цитомедии передньої долі гіпофізу посилюють експресію рецепторів на Т-лімфоцитах та переважно модулюють стан клітинного імунітету, а задньої долі - на Т-активних та В-лімфоцитах і модулюють гуморальний імунітет при гіпофізектомії [53]. Пептиди епіфізу

посилюють гуморальну імунну відповідь [9], активують антитілоутворюючі клітини пейерових бляшок та пригнічують звільнення імунoglobulinів лімфоїдними органами тонкої кишки [19]. Під впливом епіталаміну збільшується експресія рецепторів на Т- та В-лімфоцитах, відновлюється нормальне співвідношення хелпери/супресори [18]. Епіталамін *in vitro* значно підвищує титр тимічного сироваткового фактору та збільшує вміст CD4+-лімфоцитів [38].

Цитомедии тимусу, кісткового мозку та лімфоцитів регулюють співвідношення Т- та В-лімфоцитів, що в значній мірі визначає статус міжклітинних взаємовідносин у системі імунітету [44]. Пептидний комплекс тимусу тималін та бурси Фабриціуса бурсилін відновлюють стан клітинного та гуморального імунітету при гіпофізектомії [54].

Тималін стимулює реакції клітинного імунітету та імунну відповідь на тимусзалежні антигени, при введенні тимектомованим тваринам відновлює кількість та функціональну активність Т-лімфоцитів, стимулює гуморальну імунну відповідь [22]. Пептиди, які знаходяться в складі тималіну, при взаємодії з поверхневою мембраною Т-лімфоцитів активують експресію специфічних рецепторів та підвищують їх функціональну активність [45]. Застосування тималіну сприяє ліквідації вторинного імунodefіциту, феномену лейкоцитарної депресії, зниженню вмісту прозапальних цитокінів ІЛ-1, ІЛ-9, фактору некрозу пухлин α та підвищенню вмісту протизапальних цитокінів ІЛ-4 та ІЛ-10 [11]. Тималін володіє антиапоптозною дією та запобігає послабленню проліферативних процесів у тимусі після тиреоїдектомії [14].

Пептидні комплекси тимусу та нирок мають спільні властивості, спрямовані на регуляцію процесів апоптозу тимоцитів в залежності від функціонального стану клітини. За фізіологічних умов *in vitro* пептидні речовини диференційовано регулюють апоптоз тимоцитів згідно з індивідуальною стійкістю до індукції апоптозу, що визначається співвідношенням Bcl/P53 [13].

Дослідження цитомедиив тимусу показало, що вони беруть саму безпосередню участь в регуляції імунних процесів. Ефект препаратів тимусу розповсюджується на усі ланцюги системи Т-лімфоцитів, починаючи з поліпотентної стовбурової клітини до зрілих Т-клітин лімфатичних вузлів [68]. Крім того, згідно думки Морозова В.Г. та Хавінсона В.Х., пептидні сполуки тимусу та епіфізу знаходяться на вершині ієрархічної піраміди [45]. Тимус контролює утворення та активність периферійних цитомедиив, які регулюють стан клітинного та гуморального імунітету. Вважають, що через цитомедии, що синтезуються в тимусі, регулюється утворення та активність в периферійних органах поліпептидних факторів, які здатні впливати на загальні і місцеві імунологічні реакції [33].

Отримані дані свідчать, що утворення цитомедиив у центральних та периферійних органах імунітету та в неімунних органах (серце) знаходиться також під контролем гіпофізу. Гіпофіз є основним гуморальним регулятором вмісту цитомедиив у тимусі, бурсі Фабриціуса, селезінці та серці [53].

В рамки традиційних пояснень не вкладаються особливості функціонування пептидів, задіяних в імунологічних реакціях. Зокрема це стосується пептидів, які утворюються в результаті внутрішньоклітинного протеолітичного шляху процесингу антигену (тобто

шляхом обмеженого протеолізу). В подальшому цей пептидний фрагмент експресується на клітинній мембрані в комплексі з молекулами головного комплексу гістосумісності I або II класу та розпізнається Т-лімфоцитами в процесі імунної відповіді. Пов'язані з молекулами ГКГС протеолітичні каскади забезпечують утворення пептидів, які несуть інформацію про синтез та процесинг внутрішньоклітинних білків. Для отримання таких пептидів необхідно враховувати те, що якщо пептид вже загрузився у пептид-зв'язуючий жолоб на поверхні клітини, дістати його звідти дуже важко. Кайдашевим І.П. та співавт. було розроблено метод екстракції молекул ГКГС, в якому використовувалась більш активна галогенвміщуюча органічна кислота та в процес екстракції окрім цинку, вводились іони магнію та кальцію. Особливостями методу стали більш жорсткі умови екстракції за рахунок зниження рівня рН, збільшення іонної сили [69]. В подальшому дослідженні встановлено, що пептидні комплекси мають однакові хроматографічні характеристики з отриманими Falk K. et al. [79] пептидами, пов'язаними з молекулами ГКГС в кишені Бйоркмана, методом, який забезпечує виділення пептидів із пептидзв'язуючого жолоба. За цим методом були виділені пептидні екстракти з нирок, селезінки, печінки, пародонта ссавців [27], молюсків та кільчастих червів [31].

Результати досліджень пептидного комплексу, отриманого з нирок, показали, що при аутоімунному нефриті поряд із корегуючою органотропно дією спостерігалось відновлення імунологічної толерантності організму лабораторних тварин до суміші тканинних антигенів, що дало змогу припустити можливий вплив пептидних молекул на процес взаємодії Т-клітинного рецептора з його лігандами [25]. За умов аутоімунного конфлікту за участю трансплантаційних антигенів, викликаного алотрансплантацією нирки у щурів, введення комплексу пептидів приводило до значного терапевтичного ефекту, зниження інтенсивності лейкоцитарної інфільтрації ниркового алотрансплантату, зменшення проявів імунопатологічних реакцій [28]. Дослідженнями було показано, що пептидний комплекс нирок активує Т-лімфоцити, що виявляється в збільшенні ЕА-РОК, не володіє антигенними властивостями та не викликає секреції лімфокінів, які гальмують міграцію лейкоцитів [26].

Нами було проведено детальне дослідження можливості фізіологічної регуляції функціонального стану мембран лімфоцитів периферійної крові пептидним комплексом нирок. Визначено, що за фізіологічних умов регулюючий вплив пептидного комплексу реалізується за рахунок зміни рівня та характеру експресії поверхневих мембранних рецепторів лімфоцитів, перегрупувань рецепторів у площині мембрани [57].

На сьогодні відомо, що регуляція імунних реакцій ендogenous імуномодуляторами відбувається на всіх етапах: розмноження та диференціювання попередників імуноцитів, презентація антигену, проліферація антигенсенсibilізованих лімфоцитів, трансформація В-лімфоцитів у плазматичні клітини, а Т-лімфоцитів та макрофагів – у цитотоксичні лімфоцити [77], а важливим ланцюгом цієї регуляції є синтез РП у нервовій, ендокринній та імунній системах.

В процесі утворення та розвитку багатоклітинних організмів забезпечення потрібного обміну речовин, гомеостазу та оптимального рівня життєдіяльності

для пристосування до умов зовнішнього середовища, що постійно змінюються, потребувало активного керування функціями організму та його поведінкою, та в кінцевому результаті призвело до формування різноманітних механізмів фізіологічної регуляції [17, 51]. Але яким саме чином відбувається реалізація імунорегуляторного впливу пептидними речовинами?

Система біорегуляції контролює інформацію, яка надходить до організму з метою збереження високого ступеня стабільності функціонування генетичного апарату, а її головна задача – керування експресією генів, процесами біосинтезу та захисними функціями організму [33]. В свою чергу, інформація про зміни зовнішнього або внутрішнього середовища є головним ініціатором змін у системі біорегуляції, які спрямовані на збереження певного рівня функціональної активності клітин.

Результати імунофлюоресцентного дослідження свідчать про мембранну взаємодію пептиду з клітиною-мішенню, що визначено локалізацією більшості тканинних пептидів в поверхневій мембрані окремими кластерами [62]. Трансмембранною дією володіють еմбріональні індуктори, деякі пептидні гормони та фактори росту [45]. Дослідження синтетичного пептиду вілону Lys-Glu підтвердило також можливість проникнення дипептидів через клітинну мембрану [10].

Імуномодулююча дія багатьох цитомединів реалізується через посилення або зменшення експресії специфічних рецепторів на Т- і В-лімфоцитах, що зумовлює наявність ліганд-рецепторних взаємовідносин між субстратом і пептидом [35]. Селективна взаємодія лімфоцитів із регуляторними пептидами забезпечується за рахунок вибіркового зв'язування лігандів із спеціалізованими молекулами на їх поверхні – рецепторами [25, 36]. Наявність цитоплазматичних рецепторів встановлено для тималіну, бурсиліну, епіталаміну та весталіну [35]. Регуляторні пептиди надзвичайно різноманітні по хімічній структурі та є високоафінними до клітинних рецепторів. Ліганди, які пов'язані з рецепторами, можна розглядати як своєрідні білково-пептидні комплекси [4]. Їх створення призводить до конформаційних змін та ініціації низки послідовних процесів (активація внутрішньоклітинної аденілатциклазної системи, тирозинкінази та фосфоліпази С, фосфорилювання певних ділянок рецепторного білку, наступний ендодцитоз комплексу ліганда з рецептором у цитоплазму та ядро). Створення білково-пептидного комплексу забезпечує розпізнання ліганду, запуск відповідних внутрішньоклітинних процесів сигнальної трансдукції та специфічну ефекторну відповідь на даний ліганд за участю геному клітини [4].

Відомо, що регуляторним впливам можуть підлягати складові частини рецепторів, всі стадії їх обміну від синтезу до деградації – трансляція у ядрі, транскрипція на рибосомах, процесинг в апараті Гольджі, вбудовування в мембрану, утворення кластерів у мембрані, механізми опосередкованого рецепторами ендодцитозу, використання для спрямованого транспортування фізіологічно активних сполук (інтерналізація), злиття з лізосомами, де може відбуватись деградація рецептора, рециклізація [60]. Так, зокрема інтерналізацією комплексу пептид-рецептор із подальшим впливом на експресію генів пояснюють феномен "висковзування", коли при збільшенні дози пептиду зникає специфічний вплив на певний процес на

фоні збільшення неспецифічних, побічних ефектів [37].

Для більшості пептидних регуляторів (нейропептидів, гормонів шлунково-кишкового тракту, біологічно активних сполук серцево-судинної та дихальної систем) природа рецепторів досліджена. Встановлено, що це інтегральні білкові комплекси з молекулярною масою від 30 до 350 кДа, які перетинають біліпідний шар клітинної мембрани. Найбільш докладно досліджено рецептори до цитомединів гепатоцитів [40]. За допомогою гель-хроматографії встановлено, що рецептор до гепаліну має молекулярну масу приблизно 122 кДа. Існування рецепторів безпосередньо на поверхні гепатоцитів свідчить про специфічність гепаліну. Вірогідно, що такі рецептори є і на інших клітинах, що забезпечує неспецифічний вплив гепаліну.

Нами було визначено наявність на поверхні лімфоцитів низькоафінних рецепторів до пептидного комплексу нирок, що дозволяє пептидному комплексу взаємодіяти з клітинами, які переважно несуть маркери HLA-DR, CD3, CD16, CD4, та в меншій мірі CD8 та CD95 [57].

Подальші внутрішньоклітинні ефекти пептидів зумовлені взаємодією з білками клітини, в якому можна виділити 3 основних етапи: 1) селективне впізнання, що забезпечує первинну специфічну взаємодію молекул; 2) комплексоутворення; 3) генерацію вторинного сигналу, що індукує подальшу низку біологічних перетворень. Селективне впізнання базується на вибіркової взаємодії амінокислотних залишків та концепції комплементарності амінокислот, що взаємодіють за фізико-хімічними властивостями [41].

В цілому, біологічно активні пептиди можуть бути визначені за трьома класами [32]: які викликають цАМФ-, цГМФ- та інсуліноподібні метаболічні ефекти. Їх вплив на клітину пов'язаний з багатьма іншими молекулярними механізмами життєдіяльності клітин та опосередкований співвідношенням циклічних нуклеотидів, регуляцією активності кальмодуліну, аденілатциклази, фосфодіестерази, Ca²⁺-залежної протеїнкінази [35, 45], як наприклад, дія тканинних регуляторів кейлонів та інтерферону опосередкована цАМФ, а факторів росту нервів – цГМФ та Ca²⁺ [29]. В процесі передачі зовнішнього сигналу від пептидів вілону, тимогену та епіталону до ядерної ДНК задіяні дві клітинні системи - аденілат(гуанілат)-циклазна (тимоген) та сфінгомелінова (вілон, епіталон) [47]. Пептиди зв'язуються з рецепторами на поверхні клітини та активують аденілат(гуанілат)-циклазу або нейтральну сфінгомеліназу [61]. Вторинні месенджери, які утворились, реалізують свою дію через відповідні протеїнкінази, які в свою чергу на наступних етапах регулюють рівень фосфорилування гістонів, негістонових білків хроматину [87], або активують інші ферментні комплекси, які приймають участь в модифікації ядерних білків, у тому числі – метилуванні та ацетилюванні гістонів [74]. Далі відбувається послаблення сили взаємодії між ДНК та гістонами та розгортання мінімальної нуклеосоми (структурної одиниці хроматину). ДНК, яка вільна від гістонів, стає доступною для зчитування інформації ферментами транскрипції [87], в подальшому відбувається білковий синтез. Таким чином регулюється матрична активність хроматину.

Біохімічні механізми дії, зокрема, цитомединів тісно пов'язані з функцією рецепторів. Окремі пептиди

можуть регулювати активність кальмодуліну [35], запропоновано, що цитомедини серця та судин частково реалізують свій вплив через G-білки [35]. Родина G-білків взагалі може виступати в якості вторинних посередників, які передають сигнал із рецепторів мембрани на певні ефекторні молекули у клітині.

Не виключений також механізм дії опосередковано третинними месенджерами, зокрема геном c-fos [35]. Ген c-fos відноситься до родини "термінових ранніх генів", експресія яких індукується зовнішньо клітинними сигналами, а їх білкові продукти змінюють транскрипцію зв'язуванням регуляторних елементів інших генів.

Тканинні пептиди спроможні змінювати функціональну активність геному в різні фази клітинного циклу. На процеси диференціювання пептиди діють в G1-фазу клітинного циклу, що зумовлено збільшенням рівня цАМФ, а на проліферацію - у G2-фазу, зумовлену збільшенням цГМФ. Крім того, підвищення вмісту внутрішньоклітинного цАМФ під дією пептидів зумовлено експресією специфічних для даної популяції клітин мембранних рецепторів [43]. Наступні етапи дії включають підвищення інтенсивності синтезу білку, перехід метаболізму клітин на якісно новий рівень, який характеризує певну стадію цитодиференціювання.

Для пептидів вілону, епіталону та кортагена (Ala-Glu-Asp-Pro) досліджено можливість використання ними сфінгомелінового шляху для внутрішньоклітинної трансдукції свого сигналу в тимоцитах мишей [7]. Вілон володіє властивістю підсилювати активність нейтральної сфінгомелінази або модулюючи проходження по сфінгомеліновому шляху відомих сигналів біологічно активних речовин, або прямо передаючи свою інформацію в тимоцити через цей шлях сигнальної трансдукції [7]. Результати дослідження дозволяють розглядати ці короткі пептиди як лімфоцитактивуючі фактори, які можна порівняти за своєю дією з класичними ростовими факторами, подібними модуляторам ефектів ІЛ-1β. В процесі передавання зовнішнього сигналу від тимогену до ядерної ДНК задіяна аденілат(гуанілат)-циклазна клітинна система [47].

Особливості фізіологічної дії пептидного комплексу нирок пов'язані з його властивістю відновлювати необхідний рівень кальцію всередині клітини, діючи подібно кальцієвому іонофору A23187 [5], за умов активації протеїнкіназної сигнальної системи виявляти ефект функціонального антагонізму [58].

Нашими дослідженнями було показано, що пептидний комплекс нирок залучає процеси фосфорилування мембранних білків за тирозиновими залишками для реалізації свого мембраноопосередкованого впливу двома шляхами: діючи на початкові етапи сигнальної трансдукції, зокрема, на роботу ферментів з тирозинкіназною активністю та на етапи сигнальної трансдукції, які реалізуються на рівні ферментативних каскадів, що взаємодіють з ядерними факторами транскрипції [6, 57].

Слід зазначити, що для деяких пептидних речовин, наприклад, ендотеліну-1, численність функцій як модулятора тону судин, клітинного росту, проліферації, мітогенезу, релізінгу гормонів з надниркових залоз та інші, може бути пояснена використанням відразу різних сигнальних трансдукторних механізмів [15].

Ендотелін-1 (ЕТ-1) через специфічні рецептори включає низку процесів, серед яких, вірогідно основну роль відіграє активована G-білками фосфатиділінозитол-специфічна фосфоліпаза C. Наступні етапи - зміна концентрації Ca^{2+} в цитозолі та його пасаж через відповідні канали мембрани. Клітинна проліферація, що викликається ЕТ-1 та включає фосфорилування тирозину, пов'язана з участю тирозинкінази та G-білку ендотелінового рецептора. Такий шлях індукованих вторинних посередників реалізує мітогенну функцію ендотеліну-1.

Ще в 1983 році в огляді Морозова В.Г. та Хавинсона В.Х. було запропоновано, що регуляторна дія цитомединів реалізується завдяки наступним механізмам: 1) трансмембранному, який сприяє їх руху у клітину, при цьому вірогідна зміна щільності специфічних мембранних рецепторів; 2) біоенергетичному, наданому внутрішньоклітинним енергетичним ланцюгом, включення якого поєднано зі зміною вмісту циклічних нуклеотидів; 3) епігенетичному, який приймає участь в передаванні інформаційного сигналу з медіатора на геном [45]. Сучасний методичний рівень досліджень дозволив зосередити увагу на вивченні геномного рівня дії, залишивши не до кінця розшифрованими зокрема трансмембранні механізми. Адже необхідно враховувати, що в порівнянні з іншими системами міжклітинної сигналізації, пептидна система є найбільш численною, а самі пептидні регулятори – найбільш поліфункціональними [48]. Слід також зазначити, що поліфункціональність кожного регуляторного пептиду, забезпеченість однієї функції значною кількістю різних регуляторних пептидів, плейотропність ефектів, каскадні ефекти пептидів [3] не зовсім вміщуються в рамки традиційних пояснень.

Так, дослідження з використанням синтетичних пептидів вілону та епіталону дало змогу запропонувати, що паралельно з класичним механізмом ліганд-рецепторної взаємодії існує інший тип рецепції, коли інформаційний сигнал про наявність та природу ліганду (пептиду) передається до клітини дистантно, за активною участю водного середовища як носія цього сигналу [23]. В основі цього механізму лежить зміна хвильових параметрів солітонів води в залежності від природи ліганду, що дає можливість пояснення ефекту надмалих доз [50]. Відпадає необхідність присутності молекул ліганду безпосередньо у рецептора, солітонні сигнали, які модифіковані одиничними молекулами ліганду, розповсюджуються по всім напрямкам та досягають багатьох рецепторів (ампліфікація сигналу).

Пептидні регулятори виявляють значну поліфункціональність дії та здатні впливати на клітини та тканини, для яких наявність специфічних білкових рецепторів не доведена. Вірогідно, значним чином поліфункціональність пептидної регуляції зумовлена властивістю цих речовин поряд із впливом безпосередньо на рецептор діяти на мембранні структури, обминаючи рецепторні утворення [35]. Це може бути прийнятним для цитомединів сірої та білої речовини головного та спинного мозку, нервових стовбурів, таламусу, гіпоталамусу, мозочку та інших відділів нервової системи.

Можливі механізми нерелепторної дії цитомединів, вірогідно, мало чим відрізняються від тих впливів, які проводять нейропептиди та інші пептидні регулятори на цитоплазматичну мембрану. Для регуляторних пе-

птидів – тироліберину, кіторфіну, меланостатину, енкефалінів, нейротензину підтверджена здатність взаємодіяти з ліпідним матриксом мембран без попереднього залучення специфічних білкових рецепторів [52]. На першому етапі біорегулятори адсорбуються на мембрані за рахунок електростатичних зв'язків, інкорпуються у гідрофобну зону ліпідного матриксу. Набуваючи єдиної конфігурації в гідрофобному оточенні, молекули пептиду взаємодіють з мембранними рецепторами, утворюють іон-провідні структури, безпосередньо взаємодіють з мембранними АТФазами, G-білками, та, вірогідно є субстратами для утворення внутрішньомембранних та внутрішньоклітинних месенджерів [52].

Пептиди, які володіють нейромодуючим впливом, регулюють активність ферментів синаптичної ланки шляхом прямої взаємодії ліганду з макромолекулою ферменту. Нейропептиди здатні змінювати проникливість мембрани, безпосередньо впливаючи на молекули іонного каналу або утворюючи іонний канал при вбудовуванні пептиду в ліпідний матрикс, що супроводжується модулюючою реакцією нервової клітини на нейротрансмітер. Взаємодія пептидних лігандів із білками синаптичних мембран (ферментами, білками іонних каналів та рецепторами) зумовлена властивістю пептидів створювати з фосфоліпідами комплекси, які впливають на плинність мембрани. Також, мішенню дії пептиду може бути молекула нейротрансмітера, з якою регуляторний пептид утворює комплекс [48, 59].

Нерецепторні механізми дії показові на прикладі анексинів. Прискорення деполяризації мембрани або пригнічення гіперполяризації можуть бути наслідком безпосередньої або опосередкованої регуляції іонних каналів анексинами, можливої модуляції механізмів внутрішньоклітинної сигналізації внаслідок взаємодії з мембранними фосфоліпідами та безпосередньо з білками, або пригнічення Ca^{2+} -АТФази.

Анексини здатні зв'язуватись з кислими фосфоліпідами за наявності іонів кальцію [86], пригнічувати активність фосфоліпаз за рахунок безпосередньої взаємодії з фосфоліпазами або іншими білками плазматичної мембрани [86]. Також анексини можуть утворювати в плазматичній мембрані іонні канали з великою спорідненістю до Ca^{2+} [82], регулювати функції білків іонних каналів плазматичної мембрани та мембрани саркоплазматичного ретикулу [80, 81].

Є логічним, що взаємодія генів з інформаційними молекулами пептидної природи має вирішальне значення для збереження геному [46]. Так, цитомедини, забезпечуючи зв'язок між нейрогуморальною регуляцією та геномом [78] спроможні змінювати функціональну активність геному в різні фази клітинного циклу [46]. Експериментальні дослідження свідчать, що природні препарати та синтетичні регуляторні пептиди виявляють тканинспецифічну активність, приймають участь в активації хроматину та нормалізують ритм білкового синтезу в культурі тканин [8, 66].

Було висунуто гіпотезу, що регуляторні пептиди є активаторами та агоністами факторів транскрипції, а первинним стартовим сигналом для зв'язування факторів транскрипції з промотором є сайт-специфічне зв'язування регуляторного пептиду у великій канавці ДНК. Так, для епіталону визначено можливі сайти зв'язування [71].

Вперше було встановлено точний специфічний вплив епіталону та вілону на експресію генів [24]. Гени, рівень експресії яких змінювався під впливом вілону та епіталону, функціонально відносяться до різних клітинних систем – мітохондріальні гени (NADH-дегідрогеназа, 16S, цитохром b), гени, які мають відношення до онкогенезу – мієлобластозний онкоген-подібний ген 1, проонкоген Vcl-3. Пептиди підвищували рівень експресії генів протеїнази C, LIM/PDZ-замінних білків Енігма, впливали на гени, які регулюють обмін кальцію – кулін-5, гени Kcnn 4 та Dcamk 11, кальмодуліна, кальбідіна [24]. Раніше зміна рівня циклічних нуклеотидів у клітинах вважалась одним із основних механізмів прямої дії пептидів епіфізу [70].

Окрім доказів прямого впливу коротких синтетичних пептидів на експресію генів, існує гіпотеза, що вілон, ліваген та епіталон є активаторами та агоністами факторів транскрипції низки ключових генів [72], створено модель селективного зв'язування з комплементарними послідовностями нуклеотидів, знайденими в промоторних ділянках генів РНК полімерази II, теломерази та сітківки [2]. Вілон у тимоцитах та епітеліальних клітинах стимулює експресію аргірофільних білків ядерцевих організаторів, які відповідальні за синтез, зборку та транспорт рибосом у цитоплазму, зумовлюючи інтенсивність синтезу білку, якій відбувається у цих структурах, володіє прямою мітогенною дією [75].

Дослідження на ядерному рівні дозволили пояснити походження геропротективної дії низькомолекулярних синтетичних пептидів. Епіталон при довготривалому введенні значно знижує частоту хромосомних аберацій у мишей лінії SAMP-1, SAMR-1, SHR [12], пригнічує експресію онкогену HER-2/neu [76]. Пептид епіфізу реактивує ген теломерази в соматичних клітинах, що сприяє збільшенню тривалості життя клітинної популяції та організму [67], збільшує тривалість життєвого циклу диплоїдних клітин людини за рахунок подолання ліміту Хейфліка [55].

Як свідчать наведені дані, сучасний рівень досліджень дозволяє отримати результати, які розкривають багаточисленні аспекти впливу регуляторних пептидів – на рівнях від цілісного організму до генетичного апарату клітини. Безсумнівно, такий значний обсяг інформації потребує глибокого осмислення, систематизації знань та є надзвичайно важливим для пояснення механізмів пептидергічної регуляції функціонування клітин імунної системи. На наш погляд, властивість впливати на функціональну активність імункомпетентних клітин є не тільки одним із найцікавіших та важливих аспектів дії регуляторних пептидів в плані поглиблення теоретичних знань щодо механізмів фізіологічної регуляції, але є також надзвичайно перспективною щодо ефективного використання пептидних речовин в клінічній практиці.

Література

- Абрамов А.В., Колесник Ю.М. Иммуномодулирующие свойства гипоталамических нейропептидов //Патология. – 2004.- Т.1, № 1. – С. 14-21.
- А.с. 10180А. Україна. МКІ 5 А61 К37/00. Спосіб одержання біологічно активної речовини, що має регенераторну та модулюючу дію /Кайдашев І.П., Катрушов О.В. //Промислова власність.- 1996.- № 3.- С. 3.1.76-3.1.77.
- Ашмарин И.П., Обухова М.Д. Регуляторные пептиды, функционально-непрерывная совокупность //Биохимия. - 1986.- Т. 51, № 4. - С. 531-545.
- Белково-пептидные комплексы в механизмах врожденных и приобретенных форм поведения / А.В. Котов, С.М. Толпыго, Е.И. Певцова, М.Ф. Обухова //Вестник РАМН.- 2001.- № 4.- С. 36-43.
- Весніна Л.Е., Кайдашев І.П. Роль кальційзалежних механізмів у реалізації імунотропних ефектів пептидного комплексу нирок //Фізіол. журн.- 2000.- Т.46, № 6.- С. 28-35.
- Весніна Л.Е., Кайдашев І.П. Участь пептидного комплексу нирок в процесах фосфорилування внутрішньоклітинних білків за залишками тирозину //Проблеми екології та медицини.- 2005.- Т.9, № 3-4.- С. 3-7.
- Влияние коротких пептидов на реакцию бласттрансформации тимоцитов и процесс сигнальной трансдукции по сфингомелиновому пути / В.Х. Хавинсон, Е.Г. Рыбакина, В.В. Малинин и др. //Бюл. эксперим. биологии и медицины.- 2002.- Т. 133, № 5.- С. 574-577.
- Влияние пептида ливагена на активацию хроматина в лимфоцитах лиц старческого возраста / В.Х. Хавинсон, Т.А. Лежава, Дж.Г. Монаселидзе и др. //Бюл. эксперим. биологии и медицины.- 2002.- Т. 134, № 10.- С.451-455.
- Влияние пептидов эпифиза на частоту хромосомных повреждений коры надпочечников и поведение орально иммунизированных овальбумином крыс / О.А. Зимица, Р.И. Коваленко, А.Д. Ноздрачев, Е.М. Цой //Рос. физиол. журн. им. И.М.Сеченова.- 2003.- Т. 89, № 11.- С. 1362-1369.
- Влияние пептида LYS-GLU на экспрессию гена интерлейкина-2 в лимфоцитах /В.Х. Хавинсон, В.Г. Морозов, В.В. Малинин и др. //Бюл. эксперим. биологии и медицины.- 2000.- Т. 130, № 9.- С. 330-332.
- Влияние тималина на иммунитет и содержание провоспалительных и противовоспалительных цитокинов при переломах длинных трубчатых костей, осложненных остеомиелитом / В.Х. Хавинсон, Ю.А. Витковский, Б.И. Кузник и др. //Иммунология.- 2001.- № 1.- С. 22-25.
- Влияние эпифиза на частоту хромосомных повреждений у мышей SAM с ускоренным старением / С.В. Розенфельд, Е.Ф. Того, В.С. Михеев и др. //Бюл. эксперим. биологии и медицины.- 2002.- Т. 133, № 3.- С. 320-322.
- Вплив тималіну та пептидного комплексу нирок на процеси апоптозу тимоцитів / В.В. Рябенко, І.П. Кайдашев, О.А. Ножинова, І.Я. Губенко //Иммунология та алергология.- 1999.- № 4.- С. 46-50.
- Вплив тироксину і тималіну на проліферацію та апоптоз тимоцитів у щурів після тиреоїдектомії / Ю.А. Гриневич, Г.Д. Бендюг, Н.М. Храновська та інші //Фізіол.журн.- 2004.- Т. 50, № 3. – С. 39-43.
- Гомазков О.А. Полифункциональность регуляторных пептидов и правило "что-где-когда" как принцип их упорядоченного действия //Научные доклады высшей школы "Биологические науки". - М.: Высшая школа, 1991.- С. 5.
- Гомазков О.А. Система эндотелиновых пептидов: механизмы кардиоваскулярных патологий //Вопр. мед. химии.- 1999.- Т. 45, № 4.- С. 290-303.
- Гомеостаз //Под ред. П.Д.Горизонтова.- М.: Медицина, 1981.- 576 с.
- Загородняя Э.Д. Коррекция нарушений иммунитета и гемостаза при гестозах препаратом эпифиза //Симпозиум: Пептидные биорегуляторы – цитомины //Воен.-мед. акад. им. С.М.Кирова. - СПб., 1992.- С. 61-62.
- Зимица О.А., Коваленко Р.И., Ноздрачев А.Д. Влияние пептидов эпифиза на выделение иммуноглобулинов пейеровыми бляшками крыс in vitro //Рос. физиол. журн. им. И.М.Сеченова.- 2002.- Т. 88, № 7.- С. 886-893.
- Зозуля А.А., Пацакова Э. Значение регуляторных пептидов в функционировании иммунной системы //Иммунология.- 1986.- № 2.- С. 10-14.
- Идлис Р.Г. Принцип перекрестной стереокомплемментарности и симметрия генетического кода //ЖХВО им. Д.И. Менделеева.- 1980.- 25.- С. 431-434.
- Иммунобиология гормонов тимуса /Ю.А. Гриневич, В.Ф. Чеботарев, И.С. Никольский и др. //Под ред Ю.А. Гриневича, В.Ф. Чеботарева. – К.:Здоровья, 1989.- 152 с.
- Изучение возможного участия водной среды в дистантной передаче сигнала иммуоактивных дипептидов / Е.И. Григорьев, В.Х. Хавинсон, И.Н. Кочнев и др. //Бюл. эксперим. биологии и медицины.- 2002. – Т. 133, № 5.- С. 525-529.
- Изучение действия пептидов вилона и эпифиза на экспрессию генов в сердце мыши с помощью технологии на

- основе микроципов /С.В. Анисимов, К.Р. Бохелер, В.Х. Хавинсон, В.Н. Анисимов //Бюл. эксперим. биологии и медицины.- 2002. – Т. 133, № 3.- С. 340-347.
25. Кайдашев И.П. Влияние почечных полипептидов на активность лимфоцитов при экспериментальном нефрите //Физиол. журн. – 1993.- Т. 39, № 5-6.- С. 52-56.
 26. Кайдашев И.П. Влияние полипептидного комплекса тканей почек на активность лимфоцитов донорской крови //Иммунология.- 1995.- № 4.- С. 31-33.
 27. Кайдашев И.П. Сравнительное изучение хроматографических спектров полипептидов, экстрагированных из селезенки, печени, почек, тимуса и парадонта свиней //Укр. биохим. журн. – 1995.- Т. 67, № 5.- С. 85-89.
 28. Кайдашев И.П. Вивчення специфічної дії пептидного комплексу нирок під час унілатеральної нефректомії з алостатичною трансплантацією у щурів //Фармаком.- 1995.- № 11-12.- С. 31-37.
 29. Кейлонная регуляция деления клеток / Ю.А. Романов, С.А. Кетлинский, А.И. Антохин, В.Б. Окулов. - М.: Медицина, 1984.- 207 с.
 30. Клименко В.М., Зубарева О.Е. Нейробиология цитокинов: поведение и адаптивные реакции //Рос. физиол. журн. им. И.М.Сеченова.- 1999.- Т. 85, № 9-10.- С. 1244-1254.
 31. К механизму действия тканевых полипептидов / И.П. Кайдашев, А.В. Катрушев, О.И. Цебржинский, В.П. Мищенко //Физиология и патология гемостаза: Сб. тез. Всеобщ. конф.- Полтава, 1991.- С. 32-34.
 32. Кожемякин Л.А. Биохимические механизмы биорегуляторных эффектов экзогенных пептидов //Симпозиум: Пептидные биорегуляторы-цитомедины /Воен.мед. акад. им. С.М.Кирова. - СПб., 1992.- С. 77-78.
 33. Кузник Б.И., Васильев Н.В., Цыбиков Н.Н. Иммунорезистентность и неспецифическая резистентность организма. – М.: Медицина, 1989.- 320 с.
 34. Кузник Б.И., Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Цитомедины и их роль в регуляции физиологических функций //Успехи соврем. биологии.- 1995.- Т. 115, вып. 3.- С. 353-367.
 35. Кузник Б.И., Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Цитомедины. 25-летний опыт экспериментальных и клинических исследований. – СПб.:Наука, 1998.- 310 с.
 36. Кульберг А.Я. Рецепторы клеточных мембран. – М.: Высшая школа, 1987.- 103 с.
 37. Кусень С.И. Интернализация и внутриклеточные превращения биологически активных пептидов и их рецепторов //Успехи соврем. биологии.- 1982.- Т. 94, вып. 3(6).- С. 376-392.
 38. Лабунец И.Ф., Бутенко Г.М., Хавинсон В.Х. Влияние биологически активных факторов эпифиза на функцию тимуса и клеточный состав костного мозга и селезенки у мышей разного возраста //Бюл. эксперим. биологии и медицины.- 2004.- Т. 137, № 5.- С. 581-583.
 39. Ляшев Ю.Д. Опиоидные пептиды как регуляторы функциональной активности макрофагов при переломах костей //Иммунология.- 2002.- Т. 23, № 3.- С. 170-171.
 40. Малевич Л.П., Степанов М.А. Роль гепатина в функциональной активности клеток печени //Регуляторные пептиды в норме и патологии (цитомедины): Сб.науч. работ /Под ред. Б.И.Кузника. - Читин. гос.мед. ин-т. -Чита, 1991.- С. 36-37.
 41. Меклер Л.Б. О специфическом избирательном взаимодействии между аминокислотными остатками //Биофизика.- 1969.- 14.- С. 581-584.
 42. Михайлова А.А. Миелопептиды и их роль в функционировании иммунной системы //Иммунология.- 2001.- № 5.- С. 16-18.
 43. Морозов В.Г. Влияние полипептидного фактора тимуса на систему циклических нуклеотидов иммунокомпетентных клеток //Вопр. мед. химии.- 1982.- № 4.- С. 114-118.
 44. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Выделение, очистка и идентификация иммуномодулирующего полипептида, содержащегося в тимусе телят и человека //Докл. АН СССР.- 1981.- Т. 261, № 1.- С. 235-239.
 45. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Новый класс биологических регуляторов многоклеточных систем - цитомедины //Успехи соврем. биологии.- 1983.- Т. 96, № 6.- С. 339-352.
 46. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Роль клеточных медиаторов (цитомединов) в регуляции генетической активности //Изв. АН СССР: Сер. биол. - 1985.- № 4.- С. 581-587.
 47. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х., Малинин В.В. Пептидные тимомиметики. - СПб.: Наука, 2000.- 158 с.
 48. Мураневич С.А. Только ли через рецепторы осуществляется модулирующее действие нейропептидов? //Физиол. журн. им. И.М.Сеченова.- 1993.- Т.79, № 4.- С. 9-29.
 49. Низкомолекулярный пептид лимфоидной ткани лимфотилин как модулятор иммунологических реакций / Ю.В. Тяготин, Л.П. Рыбакова, И.Ю. Тутова и др. //Иммунология.- 1999.- № 3.- С. 36-38.
 50. О роли водной среды в механизмах действия иммуоактивных пептидов в сверхмалых дозах / Е.И. Григорьев, В.Х. Хавинсон, В.В. Малинин и др. //Бюл. эксперим. биологии и медицины.- 2003.- Т. 136, № 8.- С. 173-178.
 51. Основы физиологии человека: В 2 т. /Под ред. Ткаченко Б.И. – СПб., 1994.- т. 1.- 567 с.
 52. Островская Г.В. Первинні механізми мембраномодулюючої дії біорегуляторів природного і синтетичного походження: Автореф. дис... д-ра біол. наук: 03.00.02 / Київ. Нац. ун-тет ім. Т.Шевченка.- Київ, 2005.- 44 с.
 53. Патеюк А.В. Роль пептидных факторов гипофиза, тимуса и сумки Фабрициуса в регуляции иммунитета и гемостаза: Автореф. дис... д-ра мед. наук: 03.00.13; 14.00.16 / Чит. Гос. мед. акад.- Чита, 2003.- 43 с.
 54. Патеюк А.В., Кузник Б.И. Сравнительное действие тималина и бурсилина на иммунитет и гемостаз у неонатально гипоплазматизированных цыплят //Иммунология.- 2003.- № 4.- С. 216-218.
 55. Пептид способствует преодолению лимита деления соматических клеток человека / В.Х. Хавинсон, И.Э. Бондарев, А.А. Бутюгов, Т.Д. Смирнова //Бюл. эксперим. биологии и медицины.- 2004.- Т. 137, № 5.- С. 573-577.
 56. Райхлин Н.Т., Кветной И.М., Осадчук М.А. АРUD-система (общепатологические и онкологические аспекты). Части I и II. - Обнинск: Изд-во МРНЦ РАМН, 1993.- 220 с.
 57. Регуляція активності мембрани та процесів апоптозу лімфоїдних клітин тканинними пептидами / Н.О. Боброва, Л.Е. Веснина, І.П. Кайдашев, О.В. Квак, О.А. Шликова, В.В. Рябенко /Під ред. І.П. Кайдашева. - Полтава: Полімет, 2004.- 216 с.
 58. Роль протеинкиназы С в механизме действия регуляторных пептидов /Л.Э. Веснина, И.П. Кайдашев, О.А. Ножинова, О.А. Гейко, Н.А. Боброва //Проблемы экологии та медицини.- 1999.- Т.3, № 5.- С. 50-54.
 59. Рыбальченко В.К., Островская Г.В. Мембранотропная активность нейрогипофизарных гормонов.- Луганск: "Елтон-2", 1998.- 82 с.
 60. Сергеев П.В., Шимановский Н.Л. Рецепторы физиологически активных веществ.- М.: Медицина, 1987.- 400 с.
 61. Синицкая Н.С., Хавинсон В.Х. Роль пептидов в свободнорадикальном окислении и старении организма //Успехи соврем. биологии. – 2002.- Т. 122, № 6.- С. 557-568.
 62. Степанов М.А. Цитомедины: Сборник науч. трудов /Под ред. Б.И.Кузника.- Чита, 1988.- С. 60-62.
 63. Структурные основы действия пептидных и белковых иммунорегуляторов /Под ред. Г.И.Чипенса.- Рига.: Зинатне, 1990.- 326 с.
 64. Труфакин В.А., Шурлыгина А.В. Проблемы гистофизиологии иммунной системы //Иммунология.- 2002.- №1.- С. 4-7.
 65. Фомичева Е.Е., Немирович-Данченко Е.А., Корнева Е.А. Иммунопротективные эффекты пролактина при стрессобусловленных дисфункциях иммунной системы //Бюл. эксперим. биологии и медицины.- 2004.- Т. 137, № 6.- С. 621-624.
 66. Хавинсон В.Х. Пептидная регуляция старения //Вестник РАМН.- 2001.- № 12.- С. 16-20.
 67. Хавинсон В.Х., Бондарев И.Э., Бутюгов А.А. Пептид эпителиалон индуцирует теломеразную активность и элонгацию теломер в соматических клетках человека // Бюл. эксперим. биологии и медицины.- 2003.- Т. 135, № 6.- С. 692-695.
 68. Хавинсон В.Х., Жуков В.В. Пептиды тимуса и механизмы иммуномодуляции //Успехи соврем. биологии.- 1992.- Т. 122, № 4.- С. 554-570.

69. Хавинсон В.Х., Кветной И.М., Ашмарин И.П. Пептидергическая регуляция гомеостаза //Успехи соврем. биологии.- 2002.- Т. 122, № 2.- С. 190-203.
70. Хавинсон В.Х., Морозов В.Г. Пептиды эпифиза и тимуса в регуляции старения. - СПб.: ИКФ Фолиант, 2001.- 160 с.
71. Хавинсон В.Х., Шатаева Л.К., Чернова А.А. Влияние регуляторных пептидов на транскрипцию генов //Бюл. эксперим. биологии и медицины.- 2002.- Т. 136, № 9.- С. 328-330.
72. Хавинсон В.Х., Шатаева Л.К., Бондарев И.К. Модель взаимодействия регуляторных пептидов с двойной спиралью ДНК //Успехи соврем. биологии. – 2003.- Т. 123, № 5.- С. 467-474
73. Хайтов Р.М., Пинегин Б.В. Иммуномодуляторы: механизм действия и клиническое применение //Иммунология.- 2003.- № 4.- С. 196-204.
74. Храпулов Н.С., Драган А.И., Бердышев Г.Д. Структура и функции хроматина. – К.: Вища школа, 1987.- 167 с.
75. Экспрессия аргирофильных белков областей ядрышковых организаторов в тимocyтах и эпителиальных клетках тимуса человека в условиях совместного культивирования при действии пептидов вилона и эпیتالона / Н.Т. Райхлин, И.А. Букаева, Е.А. Смирнова и др. //Бюл. эксперим. биологии и медицины.- 2004.- Т.137, № 6.- С. 667-670.
76. Эпیتالон замедляет старение и тормозит развитие аденокарцином молочной железы у трансгенных мышей HER-2/NEU /В.Н. Анисимов, В.Х. Хавинсон, И.Н. Алимова и др. //Бюл. эксперим. биологии и медицины.- 2002.- Т. 134, № 8.- С. 215-218.
77. Якобисяк М. Імунологія: Пер. с польск. /За ред. проф. В.В.Чоп'як.- Вінниця: Нова книга, 2004. – 672 с.
78. Яковлев Г.М., Хавинсон В.Х., Морозов В.Г. Регуляторные полипептиды – цитомедины //Физиологическое и клиническое значение регуляторных пептидов: Тез. докл. - Горький /АН СССР - Пуцзино, 1990.- С. 202.
79. Allel-specific motifs revealed by sequencing of self peptides eluted from MHC molecules / K. Falk, O. Rotzschke, S. Stevanovich et al. //Nature.- 1991.- 4351.- P. 290-296.
80. Annexin VI modulates Ca²⁺ and K⁺ conductances of spinal cord and dorsal root ganglion neurons / J.M. Naciff, M.M. Behbehani, M.A. Kaetzel, J.R. Dedman //Amer. J. Physiol. – 1996.- Vol. 271, № 6 (Pt1). – P. C2004-2015.
81. Annexin II modulates volume activated chloride currents in vascular endothelial cells / B. Nilius, V. Gerke, J. Prenen et al. //J. Biol. Chem. – 1996.- Vol. 271, № 48. – P. 30631-30636.
82. Calcium channel and membrane fusion activity of synexin and other members of the annexin gene family / H.B. Pollard, H.R. Guy, N. Arispe et al. //Biophys. J.- 1992.- Vol. 62, № 1.- P.15-18.
83. In vitro studies of immunoregulation by substance P and somatostatin /A.M. Stanisz, R. Scicchitano, D.G. Payan, J. Bienenstock //Ann. N.Y. Acad. Sci.- 1987.- Vol. 496.- P. 217-225.
84. Krantic S. Peptides as regulators of the immune system: emphasis on somatostatin //Peptides.- 2000.- Vol. 21.- P. 1941-1964.
85. Neuropeptides, via specific receptors, regulate T-cell adhesion to fibronectin /M. Levite, L. Cahalon, R. Hershkoviz et al. //J. Immunol.- 1998.- Vol. 160.- P. 993-1000.
86. Raynal P., Pollard H.B. Annexins: the problem of assessing the biological role for a gene family of multifunctional calcium- and phospholipid-binding proteins //Biochim. et Biophys. Acta.- 1994.- Vol. 1197.- P.63-93.
87. Van Hold K.E. Chromatin. N.Y.: Springer-Verlag. - New York Inc., 1989.- P. 497.
88. VIP and PACAP differentially regulate the costimulatory activity of resting and activated macrophages through the modulation of B7.1 and B7.2 expression / M. Delgado, W. Sun, J. Leceta, D. Ganea //J. Immunol. – 1999. - Vol. 163. - P. 4213-4223.

Summary

FEATURES OF PEPTIDERGIC REGULATION OF IMMUNOCOMPETENT CELLS

L.E. Vesnina

Key words: peptidergic regulation, immunocompetent cells, neuropeptides

A significant number of publications over the last few decades, devoted to the research on the mechanisms of intercellular interactions afford ground to believe that peptidergic regulation is the main link to maintain homeostasis and life support, aimed at coordination of biosynthesis and preservation of genetic constancy of cellular composition in organs and tissues. Immunomodulatory effects is one of the most urgent aspects of the biological activity of regulatory peptides. The present review describes the features of direct and indirect effects on immunocompetent cells of different classes of peptide bioregulators – neuropeptides, certain representatives of the universal diffuse neuroendocrine system, peptides of bone and lymphoid tissues, and representatives of tetin and citomedin systems of peptide bioregulation. The paper summarizes the research literature data, as well as the results of our own investigations on the membrane interactions of regulatory peptides and immunocompetent cells, in particular, receptor and nonreceptor mechanisms, the intracellular effects of these peptides, the mechanisms of signal transduction pathways which are involved in the impact implementation of the regulatory peptides. The levels of exposure to immunocompetent cells have been examined, the characteristics of effects on the genetic apparatus, the effect on gene expression have been provided. It has been concluded that study of features of immune system cells peptidergic regulation is important for the development and use in clinical practice of medications based on regulatory peptides.

Higher State Educational Establishment of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy", Poltava

Матеріал надійшов до редакції 17.04.2012 р.