

Закономерности изменений экспрессии рецептора CD95-молекулы клеток системы иммунобиологического надзора (опосредующей апоптоз) у людей, постоянно проживающих в условиях большого мегаполиса

Н.Е.Сурнакова

Институт клинической фармакологии ФГУ НЦ ЭСМП Росздравнадзора, Москва

В настоящее время представляет интерес характеристика структуры и функции клеток системы иммунобиологического надзора (ИБН); видов и биологической роли кластеров дифференцировки (CD-молекул) клеток этой системы; закономерностей изменений фенотипа лейкоцитов (по характеру и динамике экспрессии ими CD-молекул), особенностей инициации апоптоза поверхностной CD95-молекулой у людей, постоянно проживающих в условиях мегаполиса.

Цель. Изучение последствий влияния эколого-биогеохимических факторов среды на состояние здоровья человека, его системы иммунобиологического надзора, на экспрессию рецептора CD95, опосредующего апоптоз и уровень резистентности организма к факторам большого мегаполиса. Активное техногенное вмешательство человека в естественные природно-ресурсные процессы привело к появлению искусственных биогеноценозов, нарушению естественных экологических связей и развитию различных форм патологии, в том числе, ранее не встречавшихся. Накапливается все больше фактических данных об изменениях в системе ИБН в результате адаптации человека к условиям искусственных биогеноценозов. Недостаточность адаптивных

процессов нередко сочетается с развитием иммунопатологических состояний: иммунодефицитов, аллергии, иммуноагрессивных болезней. Представляют интерес данные о закономерностях изменений фенотипов клеток БН у здоровых людей при их длительной адаптации к условиям большого мегаполиса.

Материалы и методы

Основным тест-объектом служили лимфоциты, которые выделяли из образцов гепаринизированной крови в градиенте концентрации верографин-фицолла (Фримель Г. 1987). С целью дифференцировки фенотипов лимфоцитов использовали моноклональные антитела к поверхностным CD-молекулам лимфоцитов человека.

Окрашивание лимфоцитов проводили по методике Jackson A. et. al. (1986) и исследовали методом проточной цитометрии на флуориметре FACScalibur («Becton Dickinson», USA, 1998) с аргоновым лазером ($\lambda=488$ нм), определяя как абсолютное количество так и процент флуоресцирующих лимфоцитов, экспрессирующих определенный тип CD-молекул. В каждом образце изучали по 10000 лимфоцитов, используя программу скрининга «Cellquest».

Результаты и их обсуждение

В работе обследованы 253 условно-здоровых волонтера: 171 женщина и 82 мужчины (средний возраст $42 \pm 6,5$ лет), постоянно проживавших в Центральном административном округе Москвы. Фенотипические изменения клеток системы ИБН оценивали путем качественного и количественного определения экспрессии различных CD-молекул на мембранах лейкоцитов. Показано совпадение уровней экспрессии у них ряда CD-молекул с данными по группе «норма», представленных международной комиссией экспертов по дифференцировочным антигенам лейкоцитов человека. В наших исследованиях у жителей мегаполиса выявлено два закономерных факта. Первый факт, более чем в два раза меньшая (по сравнению с нормой), статистически значимая, степень экспрессии молекул CD22 (обеспечивающих адгезию В-лимфоцитов с клетками других пулов) и CD54 (молекула межклеточной адгезии ICAM-1). Одновременно с этим наблюдалось также снижение экспрессии молекул CD38 (на 23%), регулирующих ток Ca^{++} в клетки из межклеточного пространства, CD56, являющихся рецептором ICAM (на 20%) и CD72, представляющих собой лиганд В-лимфоцитов для молекул CD5, расположенных, в основном, на Т-лимфоцитах периферической крови (на 30%). Эти факты позволяют сделать заключение о существенном снижении у жителей мегаполиса степени кооперативного взаимодействия клеток системы ИБН в ответ на антигенный стимул, а также об уменьшении эффективности костимуляции клеток антигенными и неантигенными факторами.

Второй факт, более чем на 70% повышенный уровень экспрессии лимфо-

цитами жителей мегаполиса рецепторов CD95, опосредующих сигнал к началу апоптоза и играющих существенную роль в поддержании клеточного гомеостаза как в системе ИБН, так и в других клеточных генерациях. Последнее сочеталось с увеличением экспрессии молекул CD25 (компонент рецептора интерлейкина-2 на моноцитах, NK-, Т- и В- клетках), CD14 (рецептора для взаимодействия с липополисахаридами на моноцитах/макрофагах, гранулоцитах, дендритных клетках) и CD11b (рецептора активации компонента C3bi комплемента на гранулоцитах, моноцитах/макрофагах, NK-, Т- и В клетках). Кроме того, выявленные в работе факты (увеличение экспрессии молекул CD25, стимулирующих синтез цитокинов и инициирующих их реакции в организме; CD11b, активирующих фактор компонента C3bi и CD14- рецептора, взаимодействующего с эндотоксинами липополисахаридной природы), дают основания говорить о реальной возможности нарастания масштаба опсонизации чужеродных антигенов, активации ими гранулоцитов, моноцитов/макрофагов, а также фагоцитоза чужеродных антигенов и их «процессинга».

Выводы

Полученные данные свидетельствуют о наличии у здоровых людей, адаптирующихся к условиям мегаполиса, лейкоцитов с повышенным количеством рецепторов, инициирующих апоптоз, а также CD-молекул на клетках системы ИБН, участвующих в реализации воспалительной и иммунопатологических реакций. Это чревато развитием различных форм патологии: иммунодефицитов, аллергии, болезней иммунной аутоагрессии, пато-

логической толерантности и других, а также их последствий – инфекционных и онкологических заболеваний. Указанные изменения аргументируют также заключение о необходимости мониторинга состояния системы ИБН, уров-

ня экспрессии ее клетками CD-молекул (оптимально CD11b, CD14, CD22, CD25, CD38, CD54, CD56, CD72 и, особенно, CD95), у здоровых людей длительное время проживающих в условиях большого мегаполиса.

Особенности доклинической оценки безопасности фиксированных комбинаций лекарственных средств

Р.Д.Сюбаев

Научный центр экспертизы средств медицинского применения Росздравнадзора, Москва

Одной из важных проблем современной фармакотерапии является безопасность применения генерических лекарственных средств (ЛС) в составе комбинированных препаратов. В последние годы, наряду с созданием оригинальных ЛС, обладающих принципиально новыми механизмами действия, у производителей возник повышенный инновационный интерес к созданию новых комбинированных препаратов на основе фиксированных комбинаций генерических ЛС. Перспективность этого направления обусловлена возможностью «конструирования» фармакотерапии с заданным оптимальным профилем эффективности и безопасности. Вместе с тем, комбинированная терапия может быть вынужденной и заведомо нерациональной с точки зрения безопасности. Возможное количественное изменение токсических эффектов при взаимодействии ЛС может привести к усилению побочного действия и развитию серьезных осложнений при обычном режиме дозирования. Необходимо также учитывать скрытую опасность развития непрогнозируемых токсических эффектов с качественным

изменением ожидаемого спектра токсичности комбинации ЛС. Отсутствие единого методологического подхода к оценке безопасности лекарственного взаимодействия в целом, а также специальных методических рекомендаций в настоящее время является причиной неадекватности исследований комбинаций ЛС.

Цель. Разработка методических рекомендаций по доклинической оценке безопасности взаимодействия ЛС.

Материалы и методы

Разработка теоретических положений методологического подхода; анализ данных, содержащихся в отечественных и зарубежных методических документах [1, 4, 5]; результатов собственных исследований [2, 3] и результатов экспертизы материалов по оценке безопасности ЛС. (* фрагмент диссертационной работы).

Результаты и их обсуждение

Предлагаемый методологический подход включает два взаимосвязанных направления: прогнозирование и экс-