

Важную роль для здоровья матери и ребенка имеет вскармливание грудным молоком: риск возникновения РЯ снижен почти в 2 раза у женщин вскармливающих грудью по сравнению с рожавшими, но не кормившими грудью (Scheider F.P., 1987). На решающее значение молока в программировании здоровья потомства обратили внимание вирусологи: вскармливание новорожденных мышат высококораквой линии мышами низкораквой линии практически переводило потомство высококораквой линии в низкораквою. И наоборот. Этот феномен настолько очевидно был связан с молоком вскармливающей самки, что получил название «фактор молока» (Зильбер Л.А., 1946]. Это свидетельство того, что биологический контроль здоровья матери и плода не заканчивается в родах, но продолжается на всем протяжении вскармливания и необходим не только для здоровья матери (снижение риска возникновения опухолей яичников), но и для здоровья потомства – с молоком матери «обучается» и совершенствуется иммунная система ребенка, программируется биологический цикл и качество жизни индивидуума.

Немаловажную роль в возникновении опухолей яичников могут играть и факторы окружающей среды, вследствие открытости брюшной полости женщины для сообщения с внешней средой (через маточные трубы). Ретроградный заброс менструальной крови в брюшную полость свидетельствует о разрежении в брюшной полости, создаваемом мышечной деятельностью маточных труб (Глазунов М.Ф., 1961). Любые материальные частицы из окружающей среды при проникновении в половые органы могут быть втянуты в брюшную полость (вирусы, сперматозоиды, тальк, асбест, пыль и др.) и имплантированы в покровный эпителий яичников и мезотелий брюшины, что делает женщину особо уязвимой в детородном периоде. Например, перенос талька от шейки матки в брюшную полость происходит всего за 25 мин. О роли ядерных белков сперматозоидов в индукции опухолей яичников сведений очень мало, однако тератогенной агрессии продуктов распада «чужих» сперматозоидов, в частности, протаминов, онкологи уделяют всё большее внимание (Бохман Я.В., 1989).

Из приведенных данных следует, что отказ женщины от воспроизводства потомства (физиологическая беременность в назначенный природой срок) способствует широкому распространению эпителиальных имплантатов – потенциальных источников опухолей яичников. В отсутствии беременности – это «нормальная» физиология женщины детородного периода. С учетом мультицентричной малигнизации эпителиальных имплантатов (Глазунов М.Ф., 1961), малигнизация происходит практически одновременно в

яичниках и в самых отдаленных от яичников имплантированных клетках. Отсюда, уже на самых ранних этапах/стадиях РЯ, заболевание может иметь широкое распространение резистентных к лечению раковых клеток, что и подтверждают данные Антонеевой И.И. (2007). На этом этапе не помогут и специфические маркеры, которые будут констатировать только prognosis pessimus.

Применение диагностических комбинаций, включающих белки эмбриональные, неспецифические белки быстрого реагирования и маркеры пролиферативной активности позволят определять не только наличие, качество и источник опухолевого процесса, но и его эволюционный этап, при котором будет ещё возможно для лечения больной рекомендовать только одно средство – беременность.

Однако, 150-тилетний неудачный опыт диагностики и лечения РЯ, а также клинические наблюдения последних 50 лет свидетельствует о том, что заболевание связано с отказом от традиционного образа жизни и своевременного воспроизводства потомства женщиной. Это положение наглядно продемонстрировано на группе не рожавших или бесплодных женщин: отказ женщины от воспроизводства потомства приводит к элиминации особи из популяции. Поэтому, целомудрие, традиционная семья и воспроизводство здорового потомства в назначенный природой срок – это не только предупреждение заболеваний яичников, но и здоровье матери, ребенка и общества в целом; здоровое потомство – это поколение людей, способных к созидательному труду и защите Отечества, а природа и общество это доверило женщине.

ИЗУЧЕНИЕ ТРОФОБЛАСТИЧЕСКОГО БЕТА-ГЛОБУЛИНА ЧЕЛОВЕКА - НЕКОТОРЫЕ ИТОГИ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Терентьев А.А., Молдогазиева Н.Т., Комаров О.С.
*ГОУ ВПО РГМУ имени Н.И. Пирогова,
Москва, Россия*

При изучении белков продуцируемых плацентой гемохориального типа, характерной для летучих мышей, приматов, в том числе человека, и грызунов исследователи выделяют три основных типа белков: белки с гормональной активностью (плацентарный лактоген, хорионический гонадотропин, кортикотропин, хорионический тиротропин, гонадотропный релизинг-фактор и др.), белки с ферментативной активностью (щелочная плацентарная фосфатаза, окситоциназа, гистаминаза, ароматаза и др.) и так называемые белки «зоны беременности», которые преимущественно синтезируются в трофобласте и секретируются в кровь матери. Изучение белков «зоны беременности»

около сорока лет назад успешно завершилось иммунохимической идентификацией специфического для беременности белка (Ю.С. Татаринев, В.Н. Масюкевич, 1970) с подвижностью бета-1-глобулинов, который был назван трофобластическим бета-глобулином (ТБГ). Поскольку этими же авторами в нем был выявлен выраженный углеводный компонент, в отечественной литературе данный белок фигурировал под несколькими близкими названиями: трофобластический бета-глобулин, трофобластспецифический бета-глобулин, трофобластический бета-гликопротеин, трофобластспецифический бета-гликопротеин (иногда с уточнениями подвижности бета-1-глобулин или бета-1-гликопротеин) с общей аббревиатурой ТБГ (TBG). В 1971 году этот же белок был выделен из плаценты немецким исследователем Г. Боном, охарактеризовавшим ряд его физико-химических свойств и назвавшим его sP-1 (специфическим плацентарным). В 1974 году Ю.С. Татаринев с соавторами выявили ТБГ в сыворотках крови больных трофобластическими опухолями, предложив тест на ТБГ для иммунодиагностики этой группы заболеваний. В настоящее время иммунохимический тест на ТБГ используется наряду с тестом на хорионический гонадотропин для выявления беременности и диагностики трофобластических опухолей. Разработаны иммуноферментные тесты на ТБГ, в нашей стране иммунодиагностиком на ТБГ выпускает фирма «Вектор» Новосибирск на основе разработок ТИБОХ ДВО РАН. Эти иммунодиагностикумы широко применяются в акушерско-гинекологической практике. В этом сообщении мы подводим некоторые итоги сорокалетнего изучения ТБГ человека.

Изучение физико-химических свойств ТБГ показало его высокую гетерогенность, связанную как с различиями в углеводном компоненте, так и в первичных структурах ТБГ. Организация пространственной структуры ТБГ достаточно высока, конформация полипептидной цепи ТБГ стабилизируется внутримолекулярными дисульфидными связями, обуславливающими достаточную термостабильность молекулы и устойчивость в широком диапазоне pH (от 4,0 до 10,5). В сыворотке крови беременных женщин ТБГ может находиться в мономерной, димерной и даже тримерной форме, что приводило к противоречивым результатам при определении его молекулярной массы, которая по данным электрофореза в полиакриламидном геле в присутствии додецилсульфата натрия составляла 42-90 кД, что объясняется не только гетерогенностью ТБГ, связанной с существованием молекул этого белка с различной молекулярной массой, но и образованием олигомерных форм ТБГ в результате его агрегации. Дальнейшие исследования показали, что ТБГ представлен целым

белковым подсемейством, состоящим из более чем 30 белков (не учитывая изоформы), кодируемых 11 генами зоны q13.2 в 19 хромосоме. В международной классификации и международных базах данных это подсемейство белков называется PSG (pregnancy-specific glycoprotein) как продукт экспрессии генов PSG, оно входит в белковое семейство CEA (carcinoembryonic antigen), включающее также белки CEACAM (CEA-related cell adhesion molecules), и входящее в суперсемейство иммуноглобулинов. Для продуктов экспрессии 11 генов PSG определены первичные структуры, причем для PSG 1 и 2 как секвенсом белкового продукта, так и их мРНК; первичные структуры остальных PSG установлены секвенированием их мРНК. Наличие более чем 11 продуктов экспрессии генов PSG обусловлено сплайсингом транскрибируемой мРНК. Экспрессия генов PSG осуществляется почти исключительно в трофобласте гемохориального типа плаценты приматов и грызунов. У человека наиболее важным и обильным продуктом экспрессии является PSG1, который и был впервые идентифицирован в 1970 году как ТБГ. В этой публикации мы будем употреблять оба термина и ТБГ и PSG, в общих случаях называя белок ТБГ, а в конкретных, при описании структуры белка, - PSG.

В сыворотке крови беременных женщин ТБГ определяется иммуноферментным методом на 7 день после имплантации зародыша. В течение нормальной беременности уровень ТБГ в сыворотке крови в среднем поднимается с 5 недели от 3 мг/л до 80 мг/л к 36 неделе (в некоторых случаях может достигать 200-400 мг/л), снижаясь к 40 неделе, в среднем, до 40 мг/л. В сыворотке крови плода уровень ТБГ не превышает 1-2 мг/л, что свидетельствует об избирательности секреции ТБГ плацентой в сторону материнского кровотока. Подробные сведения о клинико-лабораторных аспектах ТБГ можно найти в монографии: Л.В. Посисеева, С.Б. Назаров, Ю.С. Татаринев «Трофобласт-специфический бета-гликопротеин в акушерстве и гинекологии», 2004, Иваново, 240 с. Создается впечатление о важности ТБГ для процесса оплодотворения и имплантации зародыша; по-видимому, одной из наиболее важных функций ТБГ является приживление трофобласта. К настоящему времени установлено место синтеза ТБГ – это клетки синцитиотрофобласта человеческой плаценты. Следует заметить, что экспрессия ТБГ выявляется уже в изолированной предимплантационной бластоцисте человека и секреция этого белка выявляется уже с 3 дня развития зародышевых клеток человека на 2-4 клеточной стадии. Продемонстрировано, что максимальной способностью синтезировать ТБГ обладают бластоцисты, а с образованием морулы эта способность

снижается. По-видимому, самой последней новостью в этой области является сообщение Авендано и соавторов, 2009, что сперматозоиды человека уже несут в себе мРНК PSG1, доставляя ее в ооцит при оплодотворении. Причем эту мРНК можно определить в течение 24 часов после возникновения зиготы. Можно предполагать, что сперматозоидная мРНК PSG1 может сразу же приступить к трансляции белкового продукта в зиготе. Кстати эти же авторы обратили внимание на более низкий уровень присутствия мРНК PSG1 в сперматозоидах нефертильных мужчин по сравнению с фертильными. Таким образом, можно полагать о чрезвычайно важной роли ТБГ на самых ранних стадиях эмбрионального развития и имплантации человеческого зародыша. При беременности взаимодействие между материнскими маточными тканями и эмбриональным трофобластом регулируется широким разнообразием клеточных и эндокринных механизмов. Эти механизмы обеспечивают вторжение трофобласта и реконструирование материнских тканей, плацентарного ангиогенеза и модуляции материнского иммунного ответа на эмбриональный трансплантат. Все эти механизмы и реакции обусловлены большим разнообразием белков (в том числе и ТБГ) и гормонов, производимых и секретируемых трофобластом. ТБГ взаимодействует со стероидными гормонами: прогестероном, эстрадиолом, эстриолом, эстроном, тестостероном, кортизолом, синестролом, причем сродство ТБГ к эстрогенам заметно выше, чем к другим гормонам. Возможно ТБГ участвует в регуляции транспорта стероидных гормонов.

Пониженные уровни содержания ТБГ обычно связаны с определенными патологическими состояниями в беременности. При невынашивании беременности, при угрозе выкидыша, при ранних и поздних гестозах, при нефропатиях беременных наблюдалось достоверно пониженное по сравнению с нормой содержание ТБГ в сыворотке крови беременных женщин. Были предприняты попытки использовать ТБГ в разработке противозачаточных средств. С этой целью иммунизировались химически модифицированными препаратами ТБГ мыши и обезьяны. Подобного рода прививки ТБГ или использование антител к ТБГ в экспериментах вызывали аборт у беременных животных или снижали фертильность у небеременных животных. Многими исследователями отмечалось улучшение состояния женщин, больных ревматическим артритом, во время беременности. Следует заметить, что повышенные уровни сывороточного ТБГ хорошо коррелировали с улучшением состояния. Подобная же корреляция отмечалась и у больных рассеянным склерозом, что создало предпосылки для изучения иммуномодулирующих свойств ТБГ. На основании этих результатов

И.Н. Головистиковым и соавт. было предложено использовать ТБГ в качестве средства для лечения аутоиммунных заболеваний, связанных с пониженным содержанием иммуносупрессоров. Полагая, что иммуномодуляторные свойства ТБГ направлены на предотвращение отторжения плода как аллотипического трансплантата материнской иммунной системой, исследователи выявили, что ТБГ супрессирует пролиферативную активность периферических лимфоцитов. Найдены рецепторы, связывающие ТБГ, которые идентифицированы как CD9 рецепторы, правда, это связывание выявлено у мышей, в то время как человеческий ТБГ не связывает CD9 рецепторы. ТБГ является мощным иммуномодулятором, тормозящим функции иммунокомпетентных тимусзависимых лимфоидных клеток, стимулирующих супрессорные Т-клетки. Иммуномодуляторные эффекты многие авторы связывают с наличием в структуре ТБГ последовательности RGD в эффектах клеточной адгезии. Однако в структурах PSG1, PSG4 и PSG8 эта последовательность отсутствует, а PSG1 является доминирующим из белковых молекул ТБГ во время беременности. Как у человека, так и у мыши ТБГ индуцирует синтез противовоспалительных цитокинов, в частности интерлейкинов – IL-10, IL-6, сосудистого эндотелиального фактора роста А (VEGF A), а также трансформирующего фактора роста бета-1 (TGF-β1). Эти исследования стимулируют попытки создания на основе ТБГ иммуномодуляторного препарата, который можно было бы применять при лечении аутоиммунных заболеваний и в трансплантологии.

Значительные трудности в очистке ТБГ связаны с его способностью образовывать комплексы с иммуноглобулинами, что, с одной стороны, необходимо для проявления его физиологических функций в регуляции иммунологических взаимоотношений между организмами матери и плода, а, с другой стороны, затрудняет его выделение в чистом виде, и утратой им антигенных и биологических свойств в процессе выделения из-за усиления агрегации ТБГ в процессе очищения. Поэтому обычно получают небольшие лабораторные партии этого белка, которые используют для определения физико-химических и биологических свойств, получения антисывороток, проведения иммунологических исследований. Масштабирование процессов выделения приводит к резкому снижению выхода белка, связанному с повышенной агрегацией белковых молекул по мере очистки белкового препарата. Эту проблему еще предстоит преодолеть исследователям.

Помимо работы над созданием способов получения активных препаратов ТБГ в достаточных количествах интенсивно ведутся работы по получению рекомбинантного ТБГ. Первые попытки

Чана, 1990 г., увенчались относительным успехом, в достаточных препаративных количествах ТБГ не был получен, при его выделении из клеточных культур были слишком большие потери белка и его активности. В настоящее время в нашей стране ведет активную работу по получению и изучению рекомбинантного ТБГ академик РАМН В.П. Чехонин. Лабораторные образцы рекомбинантных PSG, полученные различными исследователями демонстрируют выраженные иммуномодуляторные свойства, что внушает определенный оптимизм к перспективам работ этого направления.

Успехи в изучении структуры ТБГ, позволяют надеяться на положительное решение проблемы создания на основе этого белка иммуномодуляторных препаратов. К ТБГ можно отнести 11 гликопротеинов (PSG), белковая часть каждого из которых представлена единичной полипептидной цепью с высокой степенью гомологии и молекулярным весом (MW) от 37 до 49 кД. Углеводная часть PSG может составлять от 21 до 32% от общей молекулярной массы белковой молекулы. Таким образом, гликозилированные молекулы могут иметь MW от 46 до 72 кД. В различных PSG человека может содержаться от 3 до 8 участков гликозилирования, в которых чаще всего через аспарагин к полипептидной цепи присоединен олигосахарид,

включающий галактозу, маннозу, фукозу, N-ацетилглюкозамин и нейраминовую кислоту. Полипептидная цепь различных PSG формирует от 2 до 4 иммуноглобулиноподобных доменов. Пространственная структура PSG стабилизируется дисульфидными связями, положение которых отличается высокой консервативностью. Молекулы ТБГ содержат от 5 (PSG2 и PSG5) до 8 (PSG10) остатков цистеина, которые формируют от 2 (PSG2, 5, 11) до 3 дисульфидных связей. В первичной структуре различных PSG выявлены (А.А. Терентьев, 1998, 1999) тетрапептидные участки: YQCE (присутствует во всех PSG), YECE и YACS (присутствуют в большинстве типов PSG), являющиеся консенсусным мотивом YxСx, входящим в гептапептид LDSYQCT – фрагмент альфа-фетопротейна (AFP₁₄₋₂₀), у которого нами была выявлена иммуномодуляторная активность. Указанные последовательности синтезированы и проводится изучение их биологической активности, продемонстрирована их иммуномодуляторная активность. Начато структурно-функциональное картирование молекулы PSG1 и других представителей семейства раковоэмбрионального антигена.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского гуманитарного научного фонда (грант № 09-06-00241а).

Новые технологии, инновации, изобретения

Физико-математические науки

ОЦЕНКА ПАРАМЕТРОВ НАРАСТАЮЩИХ ВОЛНОВЫХ ВОЗМУЩЕНИЙ В ТУРБУЛЕНТНЫХ ПОТОКАХ С ВЕРТИКАЛЬНЫМ СДВИГОМ СКОРОСТИ

Потетюнко Э.М., Хартиев С.М.
Южный Федеральный Университет,
Ростов-на-Дону, Россия

Изучим влияние турбулентной вязкости и диффузии плотности на параметры нарастающих во времени (неустойчивых) внутренних волн, распространяющихся в течениях с вертикальным сдвигом скорости. Аналогичные исследования в рамках модели идеальной жидкости проведены в работе [1]. Методы исследования устойчивости волновых возмущений в непрерывно стратифицированных турбулентных потоках изложены в [2,3].

Рассмотрим безграничный в горизонтальных направлениях слой непрерывно стратифицированной несжимаемой вязкой жидкости постоянной глубины H . Выберем начало прямоугольной системы координат x, y, z на дне, ось z направим верти-

кально вверх. Исследуем устойчивость волнового процесса с вектором скорости

$$\vec{V}_B \{u(x, y, z, t), v(x, y, z, t), \omega(x, y, z, t)\}$$

происходящего на фоне стационарного плоскопараллельного течения, имеющего вертикальный

$$\vec{V}_T \{u_0(z), 0, 0\}$$

сдвиг скорости

Запишем линеаризованные уравнения гидродинамики и граничные условия в виде [2,3]:

$$D_t u + \frac{du_0}{dz} \omega = -\frac{1}{\rho_0} \frac{\partial p}{\partial x} + \Delta_v u + \frac{\rho}{\rho_0} \frac{d}{dz} A_H \frac{du_0}{dz}, \quad (1)$$

$$D_t v = -\frac{1}{\rho_0} \frac{\partial p}{\partial y} + \Delta_v v, \quad (2)$$

$$D_t \omega = -\frac{1}{\rho_0} \frac{\partial p}{\partial z} + \Delta_v \omega - g \frac{\rho}{\rho_0}, \quad (3)$$