

Это последовательности RCENADL (а.о. 40-46) в составе TGF- α , RCERVDL (а.о. 40-46) в составе бетацеллюлина, PCRDKDL (а.о. 5-11) в составе NRG-3, а также RCQYRDL (а.о. 41-47) в составе самого ЭФР человека. При этом прямые и инвертированные мотивы оказываются связанными через октапептидный мотив, общая формула которого для разных последовательностей определена как CXXGY/FXGX. Как продемонстрировано ниже инвертированные мотивы также могут содержать а.о. необходимые для связывания с рецептором, т.е. могут иметь важное функциональное значение.

Возможное функциональное значение АФП-подобных мотивов

Как уже описывалось ранее, последовательность LDKYACN в составе ЭФР человека (а.о. 26–32) содержит аминокислотные остатки, участвующие в связывании с рецептором. Это L26, A30 и N32, образующие гидрофобные и водородные связи с рецептором. На основании сравнения АФП-подобных мотивов различных белков, можно сделать предположение о том, что аминокислотные остатки в их составах также могут участвовать во взаимодействии с рецептором. Так, сравнение последовательностей LDSYQCT в составе АФП (а.о.14–20) и LDKYACN в составе ЭФР человека (а.о. 26–32) показывает, что аминокислотным остаткам L26 и A30 соответствуют L14 и Q18 в составе АФП человека, которые также способны участвовать в гидрофобных взаимодействиях. А остатку N32 соответствует T20, гидроксильная группа которого также может участвовать в образовании водородных связей.

Четыре из семи а.о. инвертированного АФП-подобного мотива RCQYRDL (а.о. 41-47) в составе ЭФР человека, а именно R41, Q43, R45, L47 участвуют во взаимодействии с рецептором. Если сравнивать прямой и инвертированный мотивы ЭФР человека (LDKYACN и RCQYRDL), то L47 соответствует L26, Q43 соответствует A30, а R41 – N32, и боковые цепи этих а.о. участвуют в образовании гидрофобных или водородных взаимодействий. Видимо, взаимодействие ЭФР с его рецептором осуществляется, в основном, без участия СО- и NH-групп остова полипептидной цепи, т.е. направление полипептидной цепи не имеет значения. В этом случае можно предполагать, что инвертированные последовательности, обнаруженные в составе других факторов роста семейства ЭФР, также могут принимать участие в связывании с рецептором.

Таким образом, альфа-фетопротеин, факторы роста суперсемейств ЭФР и TGF- β , а также ряд белков клеточной адгезии и миграции демонстрируют ряд сходных структурно-функциональных свойств, среди которых, в первую очередь, хотелось бы выделить наличие сходных пептидных мотивов, в том числе и в инвертированном виде. Наличие сходных гептапептидных мотивов создает структурные предпосылки для существования общих функциональных свойств у этих групп неродственных и негомологичных белков. Можно предположить, что наличие АФП-подобных мотивов

может служить структурным маркером участия белков в регуляции процессов пролиферации, дифференцировки, миграции и апоптоза как эмбриональных, так и опухолевых клеток.

ПОКАЗАТЕЛИ МИКРОФЛОРЫ ТОЛСТОЙ КИШКИ У БЕЛЫХ МЫШЕЙ, ПОЛУЧАВШИХ МЕТОТРЕКСАТ: ДОЗОЗАВИСИМОСТЬ ЭФФЕКТА И ВЛИЯНИЕ ПУТЕЙ ВВЕДЕНИЯ

Шитов Л.Н.

ГОУ ВПО «Ярославская государственная медицинская академия Росздрава»

Ярославль, Россия

Метотрексат является антиметаболитом – структурным аналогом фолиевой кислоты, обладает цитостатическим действием, а также вызывает выраженную иммуносупрессию. При проведении цитостатической и иммуносупрессивной терапии часто возникают инфекционные осложнения, среди возбудителей которых преобладают условно-патогенные микроорганизмы, в том числе представители нормальной микрофлоры организма человека: стафилококки, кишечные палочки, энтерококки, дрожжеподобные грибы рода *Candida* и др. Описан энтероколит, развивающийся у крыс при однократном введении метотрексата в дозе 20 мг/кг (Мао Y. et al., 1996). В соответствии с вышесказанным, важным направлением исследований является изучение влияния метотрексата на состояние микрофлоры, в частности, микрофлоры толстой кишки, играющей чрезвычайно важную роль в жизнедеятельности организма и находящейся в тесной взаимосвязи с состоянием иммунной системы.

Представленного исследования – оценка влияния метотрексата на некоторые показатели микробиоценоза толстой кишки белых беспородных мышей при различных дозах и способах введения препарата.

Исследования микрофлоры кишечника проводены на белых беспородных мышках-самках массой 30 ± 3 г. Контрольные и опытные группы состояли из 10 животных. Использован препарат Веро-метотрексат, 1%-ный раствор натриевой соли метотрексата для инъекций (ЗАО «Верофарм», Москва). Пути введения – внутрижелудочный и внутрибрюшинный. Внутрижелудочное введение препарата осуществляли с помощью атравматического зонда. В соответствии с рекомендациями «Руководства по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» (Москва, 2000) дозы, применяемые у человека, увеличивали в 11,8 раза. Дозы метотрексата составили 1,33, 1,67 и 2,67 мг/кг. Введение препарата осуществляли через день в течение двух недель. Мыши контрольных групп получали 0,5 мл дистиллированной воды. Исследование микрофлоры проводили через 2 недели после начала введения, использовали питательные среды производства ГНЦ прикладной микробиологии и биотехнологии (г. Оболенск). Оценивали сум-

марное число аэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов, число типичных кишечных палочек и гемолитических микроорганизмов. Статистическую обработку полученных данных проводили на IBM PC совместимом компьютере с помощью программ STATISTICA* (StatSoft, Inc.) релиз 7.0 и Primer of Biostatistics (Stanton A. Glantz, McGraw Hill) версия 4.03 в среде WINDOWS*.

Распределение значений оцениваемых показателей отличалось от нормального, поэтому для оценки различий между группами использовали непараметрический дисперсионный анализ по критерию Крускала-Уоллиса и множественные сравнения по критерию Данна. Сравнение двух групп (внутрибрюшинное и внутрижелудочное введение) осуществляли с использованием критерия Манна-Уитни.

Через 2 недели наблюдалось повышение общего числа аэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов; данный эффект имел дозозависимый характер (см. таблицу 1).

Таблица 1. Общее число аэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов в фекалиях мышей, получавших метотрексат (внутрижелудочно)

Доза, мг/кг	Значение показателя, млн КОЕ / г фекалий (медиана)
-------------	--

0 (контроль)	75,41
1,33	286,68
1,67	459,00*
2,67	769,00*

* - статистически достоверные различия с контрольной группой, P<0,05

Различия в высеваемости типичной кишечной палочки и гемолитических микроорганизмов имели статистически недостоверный характер.

Статистически достоверных различий между показателями микрофлоры при внутрибрюшинном и внутрижелудочном введении не выявлено, но имелась тенденция к более выраженному повышению общего числа аэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов при внутрибрюшинном введении по сравнению с внутрижелудочным.

Таким образом, введение метотрексата в относительно невысоких дозах уже в ранние сроки вызывает статистически достоверные изменения в микрофлоре толстой кишки. Наблюдаемые эффекты имеют дозозависимый характер. Характер пути введения (энтеральный или парентеральный) не оказывает значимого влияния на выраженность изменений оцениваемых показателей; следовательно, проявление описанных эффектов не зависит от непосредственного контакта препарата с содержимым просвета кишки.