



37

МАТЕРИАЛИ
ЗА Х МЕЖДУНАРОДНА
НАУЧНА ПРАКТИЧНА
КОНФЕРЕНЦИЯ

БЪДЕЩИТЕ ИЗСЛЕДВАНИЯ -2014

17 - 25 февруари, 2014

Том 37

Лекарство

София
«Бял ГРАД-БГ» ООД
2014



ПРАВСТВО

София, 2014 г.
Издадено от Университета за национална и световна история
и Университетска библиотека „Св. Климент Охридски“

МАТЕРИАЛИ ЗА Х МЕЖДУНАРОДНА НАУЧНА ПРАКТИЧНА КОНФЕРЕНЦИЯ

«БЪДЕЩИТЕ ИЗСЛЕДВАНИЯ - 2014»

17 - 25 февруари, 2014

Том 37

Лекарство

София

«Бял ГРАД-БГ» ООД
2014

То публикува «Бял ГРАД-БГ» ООД, Република България, гр.София,
район «Триадица», бул. «Витоша» №4, ет.5

**Материали за 10-а международна научна практическа
конференция, «Бъдещите изследвания», - 2014.
Том 37. Лекарство. София. «Бял ГРАД-БГ» ООД - 72 стр.**

Редактор: Милко Тодоров Петков

Мениджър: Надя Атанасова Александрова

Технически работник: Татяна Стефанова Тодорова

Материали за 10-а международна научна практическа конференция,
«Бъдещите изследвания», 17 - 25 февруари, 2014
на Лекарство.

За ученици, работници на проучвания.

Цена 10 BGLV

ISBN 978-966-8736-05-6

© Колектив на автори, 2014
© «Бял ГРАД-БГ» ООД, 2014

6. Dyck P.J. Modeling chronic glycemic exposure variables as correlates and predictors of microvascular complications of diabetes. / P.J. Dyck, J.L. Davies V.M. Clark, et al. // Diabetes Care. – 2006. – vol.29. – P.2282-2288.

7. Meng Z.X.. Baf60c drives glycolytic metabolism in the muscle and improves systemic glucose homeostasis through Deptor-mediated Akt activation. / Z.X. Meng, S. Li, L. Wang, H.J. Ko, Y. Lee, et al. // – Nat Med. – 2013. – vol.19. – №5. – P. 640-645.

Паршенков А.В.

Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва.

ПРОТЕОМИКА В ИЗУЧЕНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА

В настоящее время неуклонно растет число больных хроническими заболеваниями. В большинстве случаев это связано с воздействием на организм человека неблагоприятных факторов окружающей среды, а также генетической предрасположенностью к данному виду заболевания.

Одним из таких заболеваний является сахарный диабет 1 типа, входящий в группу аутоиммунных заболеваний. Данное заболевание характерно для людей в молодом возрасте и при отсутствии своевременного лечения приводит к смерти. Число больных сахарным диабетом в мире очень велико, а поскольку склонность к сахарному диабету может передаваться по наследству, то число больных может увеличиваться. Основную часть больных сахарным диабетом занимают больные диабетом 2 типа, но согласно статистике прирост числа детей и подростков больных сахарным диабетом 1 типа больше прироста среди взрослых больных сахарным диабетом 2 типа примерно в 9 раз. И поэтому проведение исследований патогенеза сахарного диабета 1 типа очень актуально в наше время. К тому же сахарный диабет относится к высоко затратным заболеваниям, и разработка новых и эффективных методов лечения и ранней диагностики заболевания позволит снизить государству экономические затраты.[3]

К сожалению, в настоящее время еще не разработано способа лечения сахарного диабета 1 типа, кроме заместительной инсулинотерапии и в редких случаях имплантации бета-клеток островков Ларгенганса, которые через некоторое время все равно разрушаются вследствие течения воспаления аутоиммунной природы.

Но в будущем может быть возможен другой способ лечения данного заболевания – предотвращение его появления у предрасположенных людей, а также лечение на стадии доклинических изменений. Данные способы лечения будут входить в состав так называемой превентивной медицины, когда заболевания не лечатся, а предотвращаются на самых ранних стадиях их развития.

Появление идеи такого вида лечения возникло в результате переосмысления патогенеза многих заболеваний, которое появилось с развитием молекулярной биологии, которая дала понять что первые признаки заболеваний происходят на молекулярном и клеточном уровнях. Обнаружение этих изменений стало возможно с появлением новых дисциплин молекулярной биологии – геномики и протеомики. И поскольку доклиническая стадия сахарного диабета 1 типа проявляется экспрессией специфических белков, то их обнаружение возможно благодаря протеомным исследованиям, которыми как раз и занимается протеомика.[1,6]

Протеомика – область науки, изучающая белки и их взаимодействия в живых организмах. Протеомика позволяет разделить и большую часть клеточных белков. [1,6]

Сахарный 1 типа является результатом селективного разрушения инсулинпродуцирующих бета-клеток в островках Лангерганса поджелудочной железы. СД 1 типа возникает вследствие взаимодействия между бета-клетками, иммунной системой и индивидуальной генетической реакцией к факторам окружающей среды. Начальные механизмы развития СД 1 практически не известны, как и неизвестны специфические гены или белки, являющиеся основными причинами сахарного диабета. Различные про-апоптотические цитокины, ИЛ-1-бета, в частности, обнаруживаются в островках Лангерганса с момента разрушения бета-клеток и способны модулировать функцию бета-клеток и индуцировать их гибель. В бета-клетках, подвергаемых действию ИЛ-1-бета начинают происходить как деструктивные, так и защитные процессы, из которых у восприимчивых людей преобладают вредные процессы. Протеины вовлекаются в многие клеточные процессы и таким образом ожидается то что их кумулятивная экспрессия отразится (станет результатом) на специфической активности клеток. Протеомика может быть полезной при описании экспрессии белков и следовательно диабетического фенотипа. Также протеомные исследования были применены в исследованиях дифференцировки бета-клеток, действиях цитокинов на островки Лангерганса, действии питания на островки и в исследованиях трансплантированных островков Лангерганса. Эти исследования показали комплексную и детализированную картину белковой экспрессии, что позволило ответить на многие вопросы. [2,5]

В биологических системах, таких как клеточные линии или целевые организмы, клеточные функции выполняются посредством множества молекулярных взаимодействий вместо единичных молекул и реакций. Клеточные функции связаны с метаболическими путями и взаимодействиями различных компонентов клетки. Поддержание целостности этих процессов нарушается единичными дефектами генов или в комбинации с дефектами других генов или факторами окружающей среды. В данном случае, протеомика является инструментом для исследований патогенеза СД 1 типа. Большинство этих исследований проводится на клеточных линиях или моделях животных.[4,6]

В одном исследовании на мышах без ожирения и людях больных СД, использующем определенный метод масс-спектрометрии (SELDI TOF-MC), идентифицировались антитела, направленные против глиального волокнистого белка околоостровковых Шванновских клеток, окружающих островки Лангерганса. Эти результаты показали, что наличие аутоантител против нервной ткани поджелудочной железы может быть включено в патогенез сахарного диабета 1 типа. Другое исследование описало массовую экспрессию белков в целой поджелудочной железе человека посредством двухмерного гелевого электрофореза (2-DGE) с идентификацией 302 белков. [4,6]

Первые исследования с использованием разделения белков двумерным электрофорезом в отношении к островкам Лангерганса, линиям бета-клеток и СД 1 типа были выполнены в 1980-х годах. Эти исследования описали экспрессию белков в островковых клетках мышей, с вирусндуцируемой гипергликемией. Другие исследователи посредством двумерного электрофореза описывали биогенез инсулина секрециирующих гранул, экзоцитоз инсулина и действие глюкозы на бета-клетки. Кроме того, двумерный электрофорез использовался для определения аутоантител и антигенных детерминант – epitопов. [4,6]

Протеомные исследования протеома островков Лангерганса позволяют отобразить комплексную и детальную информацию об изменениях экспрессии белков, что в свою очередь является фенотипом бета-клеток, опосредованым влиянием цитокинов на деструкцию бета-клеток и островков Лангерганса *in vivo*, и *in vitro* на протяжении развития сахарного диабета. (Рис.1, 2)[4]

Главной целью протеомных исследований является идентификация и описание изменений в экспрессии белков, специфичных для бета-клеток или белков, или белков, синтезирующихся под действием ИЛ-1 β . Кроме того, целью может быть подтверждение гипотезы о том, что в развитии деструкции бета-клеток, могут принимать участие и сами бета-клетки. Также было продемонстрировано действие внешнего фактора (недостаточное эмбриональное питание или малобелковая диета) на влияние экспрессии белков при неблагоприятных условиях для бета-клеток. [4,5]

При анализе *in vitro* клеточные линии островковых клеток подвергают действию ИЛ-1 β на протяжении 24 часов. Затем, выделяют белки и разделяют их посредством двумерного электрофореза. Полученные изображения анализируют и пятна с существенными отличиями от контроля выделяют из геля и идентифицируют масс-спектрометрией. Другую клеточную линию исследуют *in vivo* с последующим иммуно-химическим анализом и идентификацией специфических белков масс-спектрометрией.[4]

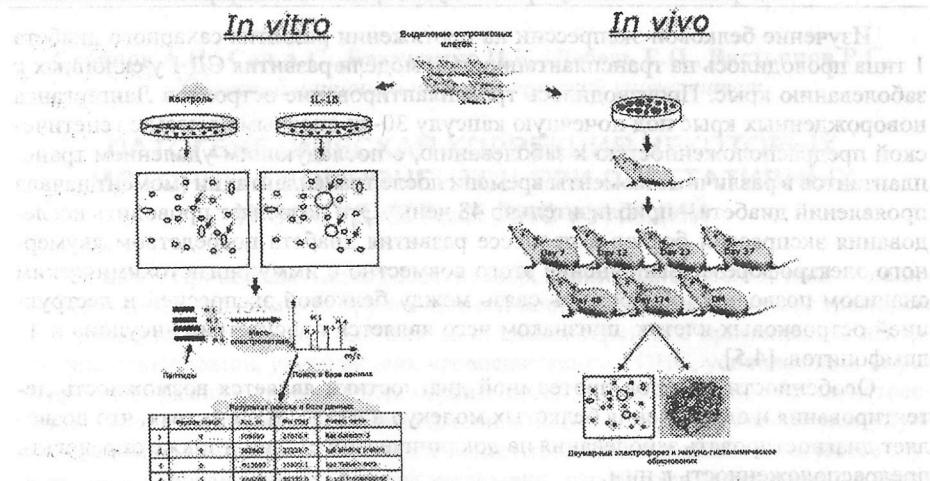


Рис.1. Полное протеомное исследование островковых клеток *in vivo* и *in vitro*.

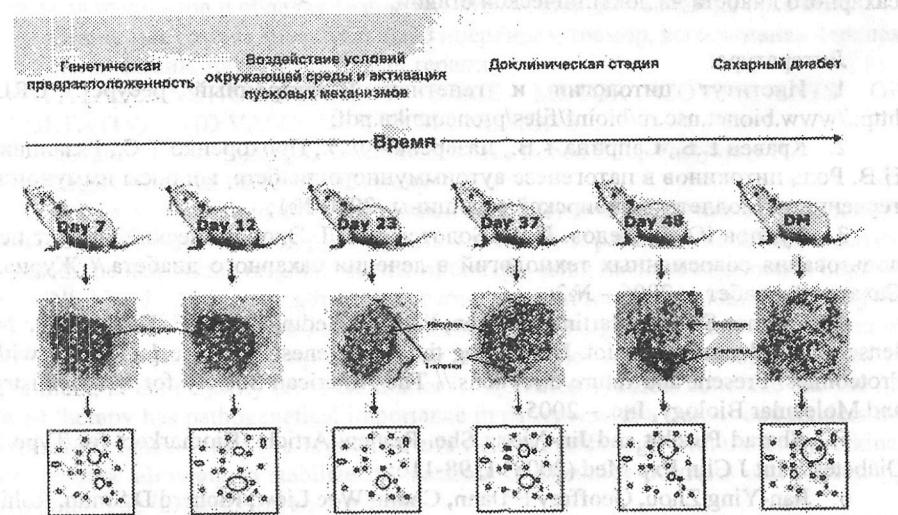


Рис. 2. Экспрессия белков в островках Лангерганса *in vivo*.

Изучение белковой экспрессии на протяжении развития сахарного диабета I типа проводилось на трансплантационной модели развития СД 1 у склонных к заболеванию крыс. Производилось транспланттирование островков Лангерганса новорожденных крыс под почечную капсулу 30-ти дневным крысам с генетической предрасположенностью к заболеванию, с последующим удалением трансплантантов в различные моменты времени после трансплантации (момент начала проявлений диабета – приблизительно 48 день). Это позволяет проводить исследования экспрессии белков в процессе развития диабета посредством двумерного электрофореза. Выполнение этого совместно с иммуногистохимическим анализом позволило обнаружить связь между белковой экспрессией и деструкцией островковых клеток, признаком чего является присутствие инсулина и Т-лимфоцитов. [4,5]

Особенности методов протеомной диагностики является возможность детектирования и определения белковых молекул в малых количествах, что позволяет диагностировать заболевания на доклинической стадии и также определять предрасположенность к ним.

Протеомика помимо диагностирования заболевания на ранних стадиях позволяет находить различные биомаркеры заболевания белковой природы, которые в будущем могут стать мишенью для лекарств, направленных на лечение сахарного диабета на доклинической стадии.

Литература:

1. Институт цитологии и генетики [Электронный ресурс]. URL: <http://www.bionet.nsc.ru/bioinf/files/proneomika.pdf>;
2. Кравец Е.Б., Саприна Т.В., Лазаренко Ф.Э., Прохоренко Т.С., Рязанцева Н.В. Роль цитокинов в патогенезе аутоиммунного диабета, вопросы иммуноинтервенции.//Бюллетень сибирской медицины.-2010-№1;
3. Сунцов Ю.И., Дедов. И.И., Болотская Л.Л. Экономический эффект использования современных технологий в лечении сахарного диабета.// Журнал Сахарный диабет. – 2006 – №2;
4. Thomas Sparre, Martin R. Larsen, Peter E. Heding, Allan E. Karlsen, Ole N. Jensen, and Flemming Pociot. Unraveling the Pathogenesis of Type 1 Diabetes with Proteomics. Present and future directions.// The American Society for Biochemistry and Molecular Biology, Inc. – 2005;
5. Sharad Purohit and Jin-Xiong She. Review Article: Biomarkers for Type 1 Diabetes.// Int J Clin Exp Med (2008) 1, 98-116;
6. Jian-Ying Zhou, Geoffrey P Dann, Chong Wee Liew, Richard D Smith, Rohit N Kulkarni, and Wei-Jun Qian, Unraveling pancreatic islet biology by quantitative proteomics.// Expert Rev Proteomics . 2011 August.

Стоянов А.Н., Сон А.С., Бакуменко И.К., Лебедь Е.П., Вастьянов Р.С.
Одесский национальный медицинский университет

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ НЕКОТОРЫХ МОТОРНЫХ КОМПОНЕНТОВ ПРИ ВЕГЕТАТИВНЫХ И СОСУДИСТЫХ ДИСФУНКЦИЙ

Резюме. Приведены данные собственных клинических наблюдений за пациентами с дрожательными гиперкинезами различной. Лечение больных с трепором осуществляли при помощи оригинальной схемы терапии с применением лекарственных препаратов, улучшающих кровоснабжение в ЦНС, усиливающих выраженность дофаминергической нейротрансмиссии, обладающих общим антистрессовыми и вегетостабилизирующими влияниями. После терапии значительно улучшилось общее клиническое состояние пациентов, в подавляющем количестве случаев ликвидирован трепор. Авторы заключают, что предложенная терапия является патогенетически обусловленной у пациентов с трепором и оказывает выраженный клинический эффект при вегетативной и сосудистой патологии с наличием дрожательных гиперкинезов, позволяя стабилизировать «вегетативный портрет» пациентов и обладая симпатиколитическим действием на организм.

Ключевые слова: дрожательный гиперкинез, трепор, вегетативная нервная система, дофамин, патогенетическая терапия

PATHOGENETIC CORRECT SOME MOTOR COMPONENTS OF VEGETATIVE AND VASCULAR DYSFUNCTIONS

Stoyanov A. N., Son A.S., Bakumenko I.K., Lebed E.P., Vastyanov R.S.
Odessa National Medical University

Abstract. The original data of clinical supervision over patients with motor hyperkinesia of a various aetiology are given. Treatment of patients with a tremor carried out with the help of the original scheme of therapy using medical compounds improving CNS blood supply, strengthening dopaminergic neurotransmission, possessing the general antistress and vegetostabilizing influences. The general clinical condition of patients has considerably improved under the influence of the developed method of treatment; in the majority cases the tremor is liquidated. Authors conclude that the offered therapy has pathogenetical importance in patients with a tremor and renders the expressed clinical effect at a vegetative and vascular pathology with motor hyperkinesis presence allowing to stabilize the patients' «vegetative portrait» and possessing sympatholytic influence on an organism.

Key words: motor hyperkinesis, tremor, vegetative nervous system, dopamine, pathogenetic therapy

Введение. В двигательной сфере адаптивное регулирование (благодаря взаимовлияниям вегетативной нервной системы [ВНС] и образований двигательного анализатора) реализуется различными уровнями и структурами [1-4].