



II международная
научно-практическая
конференция

Актуальные вопросы медицины в современных условиях

Сборник научных трудов
по итогам конференции

г. Санкт-Петербург
2015 г.



АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ МЕДИЦИНЫ В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ

Выпуск II

Сборник научных трудов по итогам
международной научно-практической конференции
(14 января 2015г.)

г. Санкт-Петербург
2015 г.

УДК 61(06)
ББК 5я43

Актуальные вопросы медицины в современных условиях/Сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции. № 2. Санкт-Петербург, 2015. 205 с.

Редакционная коллегия:

д.м.н., профессор Анищенко В.В. (г.Новосибирск), к.м.н. Апухтин А.Ф. (г.Волгоград), д.м.н., профессор Балязин В.А. (г.Ростов-на-Дону), д.м.н., профессор Белов В.В. (г.Челябинск), д.м.н., профессор Быков А.В. (г.Волгоград), д.м.н., доцент Гайнуллина Ю.И. (г.Владивосток), д.м.н., профессор Грек О.Р. (г.Новосибирск), д.м.н. Гумилевский Б.Ю. (г.Волгоград), д.м.н., профессор Даниленко В.И. (г.Воронеж), д.м.н., профессор, академик РАЕН, академик МАНЭБ Долгинцев В.И. (г.Тюмень), д.м.н. Долгушина А.И. (г.Челябинск), д.м.н., профессор Захарова Н.Б. (г.Саратов), д.м.н., доцент Изможерова Н.В. (г.Екатеринбург), д.м.н., доцент Ильичева О.Е. (г.Челябинск), д.м.н., профессор Карпищенко С.А. (г.Санкт-Петербург), д.м.н., профессор Колокольцев М.М. (г.Иркутск), д.м.н. Куркатов С.В. (г.Красноярск), д.м.н. Курушина О.В. (г.Волгоград), д.м.н., член-корреспондент РАЕ Лазарева Н.В. (г.Самара), д.м.н., доцент Малахова Ж.Л. (г.Екатеринбург), д.м.н., профессор Нартайлаков М.А. (г.Уфа), д.м.н., профессор Расулов М.М. (г.Москва), д.м.н., профессор Смоленская О.Г. (г.Екатеринбург), д.м.н., профессор Тотчиев Г.Ф. (г.Москва), к.м.н., доцент Турдыева Ш.Т. (г.Ташкент), д.м.н., профессор Тюков Ю.А. (г.Челябинск), к.м.н., доцент Ульяновская С.А. (г.Архангельск), д.м.н., профессор Шибанова Н.Ю. (г.Кемерово), д.м.н., профессор Юлдашев В.Л. (г.Уфа)

В сборнике научных трудов по итогам международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы медицины в современных условиях» (г.Санкт-Петербург) представлены научные статьи, тезисы, сообщения студентов, аспирантов, соискателей ученых степеней, научных сотрудников, ординаторов, докторантов, врачей-специалистов практического звена Российской Федерации, а также коллег из стран ближнего и дальнего зарубежья.

Авторы опубликованных материалов несут ответственность за подбор и точность приведенных фактов, цитат, статистических данных, не подлежащих открытой публикации. Мнение редакционной коллегии может не совпадать с мнением авторов. Материалы размещены в сборнике в авторской правке.

© ИЦРОН, 2015г.
© Коллектив авторов

СЕКЦИЯ №15.

КЛИНИЧЕСКАЯ ИММУНОЛОГИЯ, АЛЛЕРГОЛОГИЯ (СПЕЦИАЛЬНОСТЬ 14.03.09)

FOXP3+ T-РЕГУЛЯТОРНЫЕ КЛЕТКИ КАК ОДИН ИЗ ВАЖНЕЙШИХ КОМПОНЕНТОВ КОНТРОЛЯ АУТОИММУННОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 1 ТИПА

Паршенков А.В.

Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И.М. Сеченова, г. Москва

Сахарный диабет 1 типа – хроническое заболевание воспалительной природы, являющееся следствием селективной аутоиммунной деструкции β -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы. Данное заболевание имеет множественную этиологию, включая взаимодействие β -клеток, иммунной системы и с факторами окружающей среды у людей с генетической предрасположенностью к заболеванию. Единственным на сегодняшний день средством лечения данного заболевания является заместительная инсулинотерапия, которая устраняет симптомы гипергликемии, но не предотвращает появления осложнений (микро-, макроангиопатии). Таким образом, появление различных осложнений в результате СД 1 приводит к инвалидизации населения, что в свою очередь увеличивает нагрузку на государственный бюджет в области здравоохранения. Тем самым, становится очевидным, то что поиск новых методов лечения и диагностики СД 1 типа достаточно актуален в настоящее время. Одним из инструментов диагностики СД 1 может являться определение количества и активности Foxp3+ T-регуляторных клеток, о которых и пойдет речь в данной статье.

FOXP3+ T-регуляторные клетки – основные регуляторы иммунной системы.

Естественные CD4+ T-регуляторные (pTreg) клетки, которые экспрессируют Foxp3 и развиваются в тимусе, представляют уникальное направление дифференцировки со способностью супрессии аутоиммунного и патологического ответов. Они представлены 1-10% CD4+ T-клетками в тимусе или циркулирующими в периферической крови у мышей и человека, способными подавлять активацию и функционирование субпопуляций различных иммунных эффекторных клеток [1]. Кроме того, T-регуляторные клетки могут дифференцировать в периферии из обычных T-клеток в результате рецепции антиген-специфичных воздействий наряду с сигналами толерогенных цитокинов. Естественные и индуцированные Treg клетки характеризуются конститутивной экспрессией цепи IL-2Ra и преимущественно экспрессируют Foxp3. Важность Foxp3 была продемонстрирована мутацией в гене foxp3 у пациентов с расстройством регуляции иммунного ответа (IPEX), результатом которой была утрата функции T-клеток и развитие мультиорганного аутоиммунитета, включая СД1. Было обнаружено, что некоторые факторы, таких как ИЛ-2 и TGF β , могут увеличивать стабильность Foxp3 через деметилирование CpG мотивов в пределах консервативных областей промотора Foxp3. Механизм опосредованной регуляторными T-клетками супрессии включает несколько факторов на поверхности клетки и растворимых факторов, которые непосредственно контролируют активацию эффекторных клеток. Супрессия вероятно опосредована контактным (клетка-клетка) механизмом и продукцией иммуномодуляторных цитокинов, таких как IL-10 и TGF- β , IL-35, которые ингибируют дендритные клетки и T-клеточную активность [3,4].

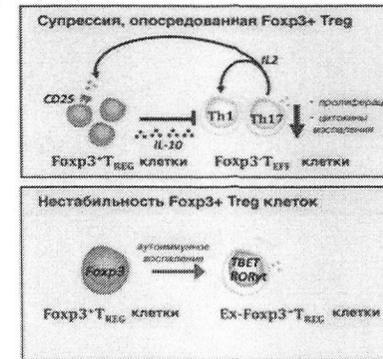


Рис. 1. Контроль аутоиммунитета в патогенезе СД1 Foxp3+T-регуляторными клетками

Foxp3+ T-регуляторные клетки экспрессируют высокий уровень IL-2Ra или CD25 и зависят от IL-2, выделяемого эффекторными T-клетками. Местное нарушение продукции IL-2 может провоцировать СД1 посредством нарушения функции T-регуляторных клеток. T-регуляторные клетки продуцируют иммуносупрессивный цитокин IL-10, результатом действия которого является угнетение действия провоспалительных цитокинов (ИФН-гамма, IL-17) и понижение размножения популяции эффекторных клеток. Однако, на протяжении прогрессирования СД 1 типа, воспалительные сигналы могут провоцировать утрату экспрессии Foxp3. Эти клетки, называемые ex-Foxp3 Treg клетки, приобретают фенотип эффекторных клеток в отношении транскрипционных факторов экспрессии, продукции провоспалительных цитокинов и влияния на патологию сахарного диабета [3,4].

Имунопротективная роль T-регуляторных клеток при СД1.

Жизненная важность T-регуляторных клеток в случае аутоиммунного сахарного диабета точно определена. У NOD мышей уменьшение CD4+CD25+ T-регуляторных клеток ускоряет развитие СД1. Кроме того, прекращение стимулирующих путей, которые необходимы для гомеостаза Treg клеток, таких как CD28 и индуцибельный ко-стимулятор (ICOS), у NOD мышей усиливает развитие СД1 [1].

В исследованиях было показано, что прогрессия СД1 у NOD мышей связана с уменьшением числа и функции Treg клеток при воспалении островковых клетках и при дефектах в продукции IL-2 эффекторными клетками. В общем, это демонстрирует, что Treg клетки являются основными контроллерами иммунного гомеостаза в периферии. Однако, более недавние исследования показали, что Treg клетки могут становиться нестабильными и утрачивать способность экспрессии Foxp3 в воспаленных панкреатических областях на протяжении прогрессирования СД1. У NOD мышей недостаток внутри островкового IL-2 приводит к супрессии и последующей редукции экспрессии IL-2. Эти ex-Foxp3+ T клетки продуцируют воспалительные цитокины, такие как ИФН-гамма и IL-17 и имеют повышенный иммунопатогенный потенциал. Похожее наблюдение было проделано с большими СД1, у которых было обнаружено значительное повышение числа ИФН-гамма и IL-17, секретируемых Foxp3+ Treg клетками [4].

Адаптивные регуляторные клетки, как разновидность регуляторных T-клеток.

В отличие от pTreg клеток, aTreg клетки представлены меньшей и более разнообразной популяцией. Вследствие ограниченной физиологической характеристики, aTreg, которые возникают физиологически, часто неразличимы с pTreg клетками. К тому же, они могут быть более важными в угнетении иммунных ответов при устранении инфекций, чем при поддержании аутоотолерантности, однако, было подтверждено, что они участвуют в контроле аутоиммунного ответа при СД1 [2].

Антигены β -клеток подвергаются процессингу и презентации дендритными клетками в периферических лимфатических узлах и инициируют активацию аутореактивных эффекторных T-клеток. В отсутствие контроля, эти клетки будут мигрировать в поджелудочную железу и опосредовать деструкцию β -клеток. aTreg клетки, полученные invitro посредством стимуляции анти-CD3 в присутствии ИЛ-2 и TGF- β , продуцируют ИЛ-10 и TGF- β и способны супрессировать аутореактивные эффекторные T-клетки и защищать или вызывать обратное развитие диабета. Также, aTreg могут ускорять дифференциацию эндогенных aTreg из навязных CD4+T-клеток в панкреатических лимфатических узлах посредством продукции ИЛ-2 и TGF- β . Несмотря на знание точного

механизма aTreg, их действие неясно, но они играют решающую роль в контроле деструкции бета-клеток. (Рисунок 2) [2]

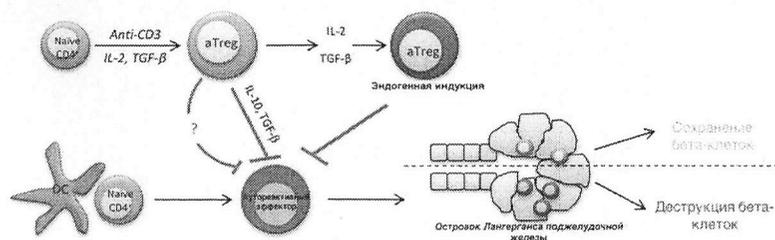


Рис.2. Возможная функция aTreg лимфоцитов в контроле СД1.

Таким образом, рассмотрев разновидности регуляторных Т-лимфоцитов и их функции, видно, что они являются перспективным как диагностическим, так и терапевтическим инструментом в лечении большинства заболеваний, имеющих аутоиммунную природу, таких как сахарный диабет 1 типа и в ближайшем будущем могут войти в концепцию персонализированного лечения данного вида заболеваний.

Список литературы

- 1 Benno Weigmann¹, Randi Kristina Franke, and Carolin Daniel. Immunotherapy in Autoimmune Type 1 Diabetes. DOI 10.1900/RDS.2012.9.68,
- 2 Cheng-Rui Li, Bas J.G. Baaten, and Linda M. Bradley. Harnessing memory adaptive regulatory T cells to control autoimmunity in type 1 diabetes. *Journal of Molecular Cell Biology* (2012), 4, 38–47.
- 3 Cerosaletti K, Schneider A, Schwedhelm K, Frank I, Tatum M, et al. (2013) Multiple Autoimmune-Associated Variants Confer Decreased IL-2R Signaling in CD4+CD25^{hi} T Cells of Type 1 Diabetic and Multiple Sclerosis Patients. *PLoS ONE* 8(12): e83811. doi:10.1371/journal.pone.0083811;
- 4 Mara Kornete, Edward S. Mason and Ciriaco A. Piccirillo. Immune regulation in T1D and T2D: prospective role of Foxp3+Treg cells in disease pathogenesis and treatment. *Frontiers in Endocrinology*. June 2013, Volume 4, Article 76

КОМБИНАТОРНЫЙ БИОМАРКЕР ХРОНИЗАЦИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИНФЕКЦИОННОЙ ПРИРОДЫ

Черпахина Н.Е., Marshall T., Маев И.В., Rose N., Шогенов З.С, Martin F.L., Сучков С.В.

МГМСУ им. А.И. Евдокимова, г. Москва, Россия
 Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, г. Москва, Россия
 Autoimmunity Foundation, L.A., CA, USA
 Center for Autoimmune Diseases, Johns Hopkins University Medical Institutions,
 Baltimore, MD, USA
 EPMA (European Association for Predictive, Preventive and Personalized Medicine),
 Brussels, EU
 ISPM (International Society for Personalized Medicine),
 Tokyo, Japan
 Centre for Biophotonics, LEC, Lancaster University,
 Bailrigg, Lancaster, UK

Ключевая роль микробных и иммунных факторов, связанных с триггером патогенеза хронических заболеваний инфекционной этиологии (ХЗИЭ), на сегодняшний день наглядно доказана. При этом хронизацию инфекционного процесса и связанную дестабилизацию иммунной системы определяют: 1) микробный фактор, 2) генетическая предрасположенность и иммунный ответ, как факторы формирования постинфекционного клинико-иммунологического синдрома (ПИКИС). ПИКИС включает (1) синдром постинфекционного вторичного