

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ

«РОСТОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Молодежное научное общество

Кафедра общей и клинической биохимии № 2
Кафедра биологии и кафедры химии подготовительного факультета
по обучению иностранных граждан



РОСТОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ



МНО

МОЛЕКУЛЯРНАЯ БИОЛОГИЯ, ХИМИЯ И МЕДИЦИНА

*Материалы внутривузовской межкафедральной
научно-практической конференции
студентов и молодых ученых*

Ростов-на-Дону
26 апреля 2017

УДК 577.1 (063)
ББК 28.070
М - 75

Молекулярная биология, химия и медицина: материалы внутривузовской межкафедральной научно-практической конференции студентов и молодых ученых, 26 апреля 2017 г. / отв. ред. Т.А. Шустановой; ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. – Ростов н/Д: Изд-во РостГМУ, 2017. – 60 с.

В сборнике представлены результаты информационно-аналитической и научной работы по фундаментальным и прикладным исследованиям в области молекулярной биологии, химии и медицины, перспективным методам генодиагностики и генотерапии, используемым в современных клинических лабораториях.

Члены организационного комитета конференции:

Добаева Н.М. – к.х.н., доцент, зав. каф. общей и клинической биохимии №2

Шустанова Т.А. – к.б.н., доцент каф. общей и клинической биохимии № 2

Абакумова Л.В. – к.б.н., доцент, зав. каф. биологии подготовительного факультета по обучению иностранных граждан

Грекова Г.А. – к.б.н., доцент, зав. каф. химии подготовительного факультета по обучению иностранных граждан

Студенты: Камельянова Е. Д.

Редакционная коллегия:

Шустанова Т.А. – ответственный редактор

Редакторы: Добаева Н.М., Абакумова Л.В., Грекова Г.А.

Ответственный секретарь конференции:

Камельянова Е.Д. - староста МНК кафедр общей и клинической биохимии № 1, 2

Статьи опубликованы в авторской редакции

© ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, 2017

ИЗУЧЕНИЕ МЕТОДОВ ЭКСТРАКЦИИ ДНК ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ГЕНОТИПОСКОПИЧЕСКОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ БИОЛОГИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА ЧЕЛОВЕКА

Дашенко Д.О., Корниенко И.В., Шустанова Т.А.

Кафедра генетики АБиБ им. Д.И. Ивановского ЮФУ,
кафедра общей и клинической биохимии №2 ГБОУ ВПО РостГМУ
Минздрава России, Россия

Аннотация: в данной статье рассматриваются методы экстракции ДНК для генотипоскопических экспертиз в сравнении, в частности фенельный метод метод выделения ДНК с использованием Chelex 100, их достоинства и недостатки.

В настоящее время проблема идентификации людей становится всё более и более актуальной и применяется в различных аспектах Ежегодное количество пропавших без вести исчисляется десятками тысяч. ДНК-идентификация позволяет распознать жертв стихийных бедствий (например, жертв цунами 2004 г. в Индийском океане), аварий, войн по останкам. Огромную популярность сейчас приобретают тесты для определения степени генетического родства в гражданской судебной практике. Они безусловно способствуют разрешению возникающих между супругами противоречий. Получаемый при типировании «профиль» ДНК, как и отпечатки пальцев, может использоваться для идентификации личности в криминалистике, что активно применяется в нынешнее время, так как преступники очень часто оставляют на месте совершения преступления свои биологический материал. Расшифровка ДНК позволяет выявить ряд генетических заболеваний не только у взрослого человека, но и ещё в течение пренатального периода развития плода, чем ценна в медицине.

Цель работы: изучить методы экстракции ДНК для проведения генотипоскопической экспертизы биологического материала человека.

Человеческий организм состоит примерно из 100 триллионов клеток, образовавшихся в результате деления оплодотворенной яйцеклетки. Каждая соматическая клетка содержит одинаковый генетический материал. Так, в ядерной ДНК человека сосредоточены около 28000 генов, контролирующих все жизненные процессы организма, нити ДНК плотно упакованы при помощи гистонов, что создает сложности при экстракции, обеспечивает комбинативную изменчивость из поколения в поколение, содержит генетическую информацию как от матери, так и от отца. Митохондриальная ДНК состоит всего лишь из 37 генов, необходимых для окисления глюкозы до углекислого газа и воды и синтеза клеточного "топлива": АТФ и НАДН, передается только по материнской линии. МтДНК не подвержена рекомбинации, поэтому вся молекула изменяется только путем мутирования на протяжении тысячелетий; благодаря большому количеству копий мтДНК иногда может быть единственным источником ДНК - например, при сильно деградированной ядерной ДНК или недостаточности биологического материала;

Строение, свойства и методы исследования ДНК.

Дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) является носителем генетической информации обо всех признаках организма и представляет собой сложное высокомолекулярное соединение, состоящее из последовательности химически связанных между собой нуклеотидов. Каждый нуклеотид включает в себя азотистое основание, состоящее из атомов углерода и азота, пятиуглеродное сахарное кольцо (дезоксирибозу) и остаток фосфорной кислоты или фосфатную группу.

Согласно модели ДНК, предложенной в 1953 г. Уотсоном и Криком, ДНК состоит из двух полинуклеотидных цепей, скрученных в спираль. Эти цепи соединяются водородными связями, возникающими между азотистыми основаниями, комплементарно. Таким образом, по своему строению ДНК является сложным полимерным соединением. Размер молекул ДНК, как и любых других полимерных соединений, может сильно варьировать. Так как мономерные соединения в ДНК – это нуклеотиды, а ДНК – двухцепочечная структура, то размер молекул ДНК принято измерять в парах нуклеотидов (п.н.) или парах оснований (п.о.).

Структура двойной спирали ДНК, скрепленная с помощью только водородных связей, может быть легко разрушена. Разрыв водородных связей между полинуклеотидными цепями ДНК можно осуществить в сильнощелочных растворах (при $\text{pH} > 12,5$) или при нагревании. После этого цепи ДНК полностью разделяются. Такой процесс называют денатурацией или плавлением ДНК.

При нагревании ДНК среднюю температуру диапазона, при котором происходит разделение цепей ДНК, называют точкой плавления, которая обычно лежит в интервале 85–95 °С. Кривая плавления ДНК всегда имеет одну и ту же форму, но ее положение на температурной шкале зависит от состава оснований и условий денатурации (рис. 4). Пары G–C, соединенные тремя водородными связями, являются более тугоплавкими, чем пары A–T, имеющие две водородные связи, поэтому при увеличении содержания G–C пар значение $T_{\text{пл}}$ возрастает. ДНК, на 40 % состоящая из G–C (характерно для генома млекопитающих), денатурирует при $T_{\text{пл}}$ около 87 °С, тогда как ДНК, содержащая 60 % G–C, имеет $T_{\text{пл}}$ около 95 °С.

На температуру денатурации ДНК (кроме состава оснований) оказывает влияние ионная сила раствора. При этом чем выше концентрация моновалентных катионов, тем выше $T_{\text{пл}}$. Значение $T_{\text{пл}}$ также сильно меняется при добавлении к раствору ДНК таких веществ, как формамид (амид муравьиной кислоты HCONH_2), который дестабилизирует водородные связи. Его присутствие позволяет снизить $T_{\text{пл}}$ до 40 °С.

Процесс денатурации является обратимым. Явление восстановления структуры двойной спирали, исходя из двух разделенных комплементарных цепей, называют ренатурацией ДНК или отжигом. Для осуществления ренатурации, как правило, достаточно остудить раствор денатурированной ДНК. В ренатурации участвуют две комплементарные последовательности, которые были разделены при денатурации. Однако ренатурировать могут любые

комплементарные последовательности, которые способны образовать двухцепочечную структуру. Если совместно отжигают одноцепочечные ДНК, происходящие из различных источников, то формирование двухцепочечной структуры ДНК называют гибридизацией.

Основные этапы ДНК-типирования:

1. Сбор информации и формирование базы данных, необходимой для решения экспертных задач с привлечением ДНК-технологий. Оценка объема предстоящих работ и постановка задач по сбору биологических образцов;
2. Оперативная организация сбора, маркировки и консервации биологических образцов;
3. Транспортировка отобранных биологических образцов;
4. Экстракция суммарной ДНК из биологических образцов и ее документальная характеристика по следующим параметрам: количество, степень деградации полученного препарата ДНК, наличие/отсутствие ингибиторов ПЦР-реакции, тестирование работы ДНК-матрицы со стандартными ДНК-праймерами в ПЦР-реакции. Передача препаратов ДНК с соответствующим паспортом для проведения экспертных работ и в депозитарий проб ДНК;
5. Проведение всех лабораторных этапов генотипирования полученных препаратов ДНК, занесение первичных результатов в базу данных; анализ и сопоставление имеющимися данными генетических профилей;
6. Формулирование экспертного вывода и оформление его в виде заключения эксперта/специалиста или акта экспертного исследования.

Выделение ДНК из исследуемых биологических объектов является наиболее важным этапом генотипоскопической экспертизы. От качества его исполнения зависит успех всех последующих этапов исследования ДНК. Неправильный выбор метода выделения ДНК или его неверное осуществление могут привести либо к получению загрязненной ДНК, непригодной для исследования, либо вообще к потере ДНК.

Процедура выделения ДНК должна проводиться в отдельном помещении (в зоне для выделения ДНК), где находятся необходимые оборудование и материалы только для выделения ДНК. Выделять ДНК в зоне, где проводятся манипуляции с амплифицированной ДНК, *запрещено*.

Выбор метода выделения ДНК.

Рассмотрим два этих основных метода выделения ДНК, используемых при проведении генотипоскопической экспертизы: фенольный метод [2] и метод выделения ДНК с использованием ионообменной смолы Chelex 100 [3]. При выборе метода необходимо учитывать вид объекта, его состояние, давность образования и условия хранения.

Фенольный метод является универсальным и может быть применен для выделения ДНК практически из любых объектов, содержащих ДНК. При использовании этого метода происходит наиболее полное удаление белков и различных клеточных компонентов, в результате чего удастся получить ДНК высокой степени очистки, пригодную для длительного хранения. К недостаткам метода относятся необходимость применения высокотоксичных реактивов и длительность процедуры выделения ДНК. Кроме того, при использова-

нии фенольного метода часть ДНК, содержащейся в исследуемом объекте, может теряться. Поэтому этот метод особенно эффективен, когда объект содержит относительно большое количество ДНК.

Метод выделения ДНК с использованием ионообменной смолы Chelex 100 (сополимер стирола и дивинилбензола, содержащий парные и иминодиаценатные группы) можно применять только тогда, когда исследуемый объект не содержит больших количеств белков, его клетки легко лизируются и объект не подвергался длительному хранению. По сравнению с фенольным методом, выделение ДНК с использованием Chelex 100 не требует применения токсичных реактивов и проводится в течение более короткого времени. Процедура выделения ДНК включает в себя небольшое количество этапов, что потенциально снижает вероятность перекрестной контаминации ДНК между разными объектами. Недостатком же метода является невысокая степень очистки ДНК от белковых примесей, которые могут являться ингибиторами полимеразной цепной реакции.

Таким образом, данная работа позволила познакомиться с двумя методами ДНК-экстракции и учесть их достоинства и недостатки, что поможет в дальнейшей работе над ДНК-идентификацией.

Литература:

1. Корниенко И.В., Харламов С.Г. Методы исследования ДНК человека. 2012. 22 с.
2. Звягин В.Н. Итоги медико-криминалистического исследования екатеринбургских находок. Проблемы экспертизы в медицине. 2011. № 3-4. 24-33 с.
3. Балановская Е.В., Балановский О.П. Русский генофонд на русской равнине. О.: Луч, 2011. 424 с.

ПРИНЦИПЫ ГЕНОТЕРАПИИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Абдуллаева А.П., Шустанова Т.А.

Кафедра общей и клинической биохимии № 2
ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России

В настоящее время технология рекомбинантной ДНК предоставляет возможность лечения генетических болезней на уровне генов. Для достижения терапевтического эффекта вводят функциональные копии гена в соответствующие клетки пациента с мутацией, приводящей к утрате функции, производя коррекцию обратимых признаков для многих генетических заболеваний. Требования, необходимые для генотерапии наследованных заболеваний:

1. знание сущности патологического гена, т.е. молекулярного дефекта или биохимической природы заболевания,
2. доступность ДНК клона гена или самого гена,
3. знание патофизиологического механизма болезни, чтобы пони-

мать, как передача гена будет улучшать или корректировать патологический процесс и предохранять, замедлять или восстанавливать важные фенотипические отклонения, например, мутации с потерей функции требуют введения функционального гена; для болезней с доминантным аллелем требуется инактивация мутантного гена или его продуктов,

4. благоприятное соотношение риск/польза по сравнению с альтернативными методами лечения,

5. точное регулирование уровня экспрессии переносимого гена, например, при талассемии избыточная экспрессия переданного гена будет вызывать дисбаланс цепей глобина в эритроцитах, а низкий уровень экспрессии окажется нерезультативным, при некоторых энзимопатиях даже несколько процентов нормальной экспрессии могут вызвать терапевтический эффект, а аномально высокие уровни экспрессии могут не обладать вредными последствиями,

6. подходящая целевая клетка должна иметь длинный период жизни или хороший репликативный потенциал *in vivo*, быть доступной для прямого введения гена или иметь возможность доставлять к ней (например, через кровоток) число копий гена, достаточное для достижения терапевтического эффекта,

7. возможность целевых клеток культивироваться *in vitro* для облегчения переноса гена и введения достаточного количества клеток пациенту, их функциональная интеграция в соответствующий орган,

8. надежное подтверждение эффективности и безопасности используемых векторов и генов исследованиями на животных и культурах клеток,

9. разрешение правительства по генотерапии человека

Целью генотерапии является улучшение здоровья пациента путем коррекции мутантного фенотипа посредством введения в соматические клетки нормального гена. Использование половых и эмбриональных клеток пациента запрещено ввиду этических и технических трудностей, а также высокого риска новых мутаций [1].

Принципы генотерапии.

1. Коррекция мутации с утратой функции путем введения нормальных функциональных копий гена для исправления обратимой фенотипической симптоматики, например, при лечении фенилкетонурии. При этом мутантный ген остается на месте, переданная ДНК стабилизируется в клетке в форме эписомы без интеграции в геном (стабильная ядерная, но не хромосомная молекула ДНК, формируемая аденовирусным вектором), происходит продолжительная экспрессия гена в целевой долгоживущей клетке (нейрон, миоцит, гепатоцит). Не важно, в какой участок генома клетки включается пересаженный ген, главное, чтобы продукт перенесенного гена имел возможность усваивать кофакторы или другие молекулы, необходимые для его функции. Например, если ген ФАГ внести в клетки костного мозга или мышечные клетки, в норме не синтезирующие кофактор фермента ВН₄, этот кофактор следует давать дополнительно перорально.

2. Замена или инактивация доминантного мутантного аллеля, аномаль-

ный продукт которого вызывает болезнь. При болезни Гентингтона необходимо заменить ген болезни, содержащий экспансию повторов тринуклеотида CAG или разрушить мутантную РНК, не удаляя кодирующий ее ген. Для избирательного разрушения мутантной мРНК используют синтетический ген, кодирующий интерферирующую РНК.

3. Получение фармакологических эффектов, например, при лечении пациентов с опухолями [2].

Стратегии передачи генов клетки

1. Генотерапия *ex vivo*- введение гена в полученные от пациента клетки (за пределами организма), а затем возвращение трансформированных клеток обратно в организм.

2. Генотерапия *in vivo* – введение гена непосредственно в ткань или внеклеточную жидкость (из которых он выборочно усваивается целевыми клетками). «Нацеливание» при этом типе передачи достигается модификацией оболочки вирусного вектора так, чтобы вирусные частицы связывались только определенными клетками [3].

Осложнения и риски генотерапии

1. Неблагоприятный иммунный ответ пациента на вектор или передаваемый ген, вследствие нарушения катаболической реакции, например, биосинтеза мочевины. При выборе вектора для переноса гена необходимо учитывать патофизиологические характеристики специфического заболевания.

2. Инсерционный мутагенез, приводящий к злокачественным новообразованиям, т.е. вероятность того, что переданный ген, внедряясь в ДНК пациента, активизирует протоонкогены или нарушает гены - супрессоры опухолевого роста клетки. Механизм онкогенеза при генотерапии обнаружен при лимфопролиферативных заболеваниях. Необходимо максимально предусматривать биологическое влияние передаваемого гена, когда он экспрессируется в необычном хромосомном положении за пределами своего нормального биологического контекста.

3. Инсерционная инактивация гена, существенного для жизнеспособности клетки. Такие летальные мутации очень редкие и могут повредить лишь единичные соматические клетки, т.к. векторы включаются в транскрибируемые гены и клетки экспрессируют около 10 000 генов.

Первые успехи генотерапии у человека показаны на примере продолжительного эффекта коррекции двух форм тяжелого комбинированного иммунного дефицита у детей, обусловленного недостаточностью аденозиндезаминазы. Стволовые клетки костного мозга были трансдуцированы *ex vivo* ретро вирусным вектором, экспрессирующим кДНК аденозиндезаминазы. Трансдуцированные клетки пересадили пациентам, костный мозг которых предварительно частично удалили для улучшения заселения костного мозга модифицированными клетками. В результате у двух детей произошло отличное приживание трансдуцированных аденозиндезаминазой клеток, давшее отчетливое преимущество в выживании по сравнению с необработанными клетками. Приживленные стволовые кроветворные клетки трансформировались в многочисленные линии лимфоцитов, что привело к повышению коли-

чества лимфоцитов, улучшению иммунной функции и уменьшению уровня токсичных дезоксинуклеотидов в лимфоцитах. Длительное наблюдение показало, что это лечение эффективно и безопасно, не было обнаружено никаких признаков лейкомоидной трансформации пересаженных лимфоцитов, но, чтобы доказать, что результат не просто следствие небольшого объема выборки в первом исследовании, необходимо лечение большего числа пациентов.

Этические проблемы генной терапии.

Как и любое новое лечение, предложения по пересадке генов следует подвергать строгому изучению полномочными органами и этическими комитетами больниц. Тем не менее фактически все правительственные и религиозные учреждения, изучавшие предложения по применению генотерапии у человека для лечения генетической патологии, согласны, что эта терапевтическая возможность должна быть использована. Соматическая генотерапия, в отличие от передачи генов в половые клетки, поднимает всего несколько этических вопросов, не учитываемых при введении других новых видов лечения (например, новых противораковых препаратов) [4].

Литература:

1. Горбунова В. Н., Баранов В.С. Введение в молекулярную диагностику и генотерапию наследственных заболеваний // Специальная литература. 2014. С. 56-60.
2. Мутовин Г.Р. Основы клинической генетики // Высшая школа. 2015. С. 105-167
3. http://meduniver.com/Medical/genetika/genoterapia_geneticheskix_boleznei.html
4. <http://www.studfiles.ru/preview/6266270/page:26/>

СОВРЕМЕННЫЕ БИОХИМИЧЕСКИЕ И ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Серебрякова В.Р., Шустанова Т.А.

Кафедра общей и клинической биохимии № 2
ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России

Традиционная диагностика наследственных заболеваний строится на изучении симптомов и проведении биохимических и цитогенетических анализов. Традиционными цитогенетическими методами можно выявить в геноме человека лишь некоторые крупные хромосомные перестройки генетического материала, потерю или приобретение целых хромосом. При этом мелкие делеции, транслокации и вставки, остаются не обнаруженными. Методы молекулярной биологии, значительно облегчили проведение диагностики наследственных заболеваний, при этом мутации выявляются в ДНК клинических образцов.

Показания для цитогенетического исследования достаточно широ-

кие, особенно при акушерско-гинекологической и детской патологии:

1. Подозрение на хромосомную болезнь по клинической симптоматике (для подтверждения диагноза).

2. Наличие у ребенка множественных врожденных пороков развития, не относящихся к генному синдрому.

3. Многократные (более двух) спонтанные аборт, мертворождения или рождения детей с врожденными пороками развития.

4. Нарушение репродуктивной функции неясного генеза у женщин и мужчин (первичная аменорея, бесплодный брак и др.).

5. Существенная задержка умственного и физического развития у ребенка.

6. Пренатальная диагностика (по возрасту, в связи с наличием транслокации у родителей, при рождении предыдущего ребенка с хромосомной болезнью).

7. Лейкозы (для дифференциальной диагностики, оценки эффективности лечения и прогноза течения).

8. Оценка мутагенных воздействий (радиационных, химических).

Правильнее назначать цитогенетическое исследование по рекомендации врача-генетика после проведения медико-генетического консультирования [3].

Биохимические методы в лабораторной диагностике наследственных болезней применяются с начала XX в. Биохимические методы направлены на выявления биохимического фенотипа организма. Уровни, на которых оценивается фенотип, могут быть разными: от первичного продукта гена (полипептидной цепи) до конечных метаболитов в моче или поте. Поэтому биохимические методы чрезвычайно многообразны и их значение в диагностике наследственных болезней постоянно возрастает.

Разработка молекулярно-генетических методов диагностики наследственных болезней частично отодвинула интерес к биохимическим исследованиям, но вскоре стало ясно, что в большинстве случаев указанные методы дополняют друг друга. А болезнь - это в конечном счете фенотип. Именно поэтому, несмотря на сложность, а иногда и на дороговизну биохимических методов, им принадлежит ведущая роль в диагностике моногенных наследственных болезней. Современные высокоточные технологии (жидкостная хроматография, масс-спектрометрия, магнитная резонансная спектроскопия, бомбардировка быстрыми нейтронами) позволяют идентифицировать любые метаболиты, специфические для конкретной наследственной болезни [1].

1. *Высокоэффективная жидкостная хроматография* - один из эффективных методов разделения сложных смесей веществ, широко применяемый как в аналитической химии, так и в химической технологии. Основой хроматографического разделения является участие компонентов разделяемой смеси в сложной системе Ван-дер-Ваальсовых взаимодействий (преимущественно межмолекулярных) на границе раздела фаз.

Принцип жидкостной хроматографии состоит в разделении компонентов смеси, основанном на различии в равновесном распределении их между

двумя несмешивающимися фазами, одна из которых неподвижна, а другая подвижна (элюент).

Отличительной особенностью ВЭЖХ является использование высокого давления (до 400 бар) и мелкозернистых сорбентов (обычно 3—5 мкм, сейчас до 1,8 мкм). Это позволяет разделять сложные смеси веществ быстро и полно (среднее время анализа от 3 до 30 мин).

Метод ВЭЖХ находит широкое применение в таких областях, как химия, нефтехимия, биология, биотехнология, медицина, пищевая промышленность, охрана окружающей среды, производство лекарственных препаратов и во многих других.

2. *Масс-спектрометрия* — метод исследования вещества, основанный на определении отношения массы к заряду ионов, образующихся при ионизации представляющих интерес компонентов пробы. Один из мощнейших способов качественной идентификации веществ, допускающий также и количественное определение. Можно сказать, что масс-спектрометрия — это «взвешивание» молекул, находящихся в пробе.

Медицина не обходится без масс-спектрометрии. Изотопная масс-спектрометрия углеродных атомов применяется для прямой медицинской диагностики инфицированности человека *Helicobacter pylori* и является самым надёжным из всех методов диагностики. Также, масс-спектрометрия применяется для определения наличия допинга в крови спортсменов. С помощью масс-спектрометрии определен целый ряд техногенных веществ супертоксикантов (имеющих отравляющее, канцерогенное или вредное для здоровья человека действие в предельно низких концентрациях). Примером является хорошо известный диоксин.

3. *Магнитно-резонансная спектроскопия* — новейший метод диагностики, который проводится в специализированных клиниках при помощи особого оборудования. Данная методика основывается на определении биохимических изменений в различных тканях тела человека, вызванных теми или иными заболеваниями.

Проведение МРС дает возможность с помощью полученных магнитно-резонансных спектров расшифровать процессы метаболизма (обмена веществ) в тканях различных органов. Нарушения процессов обмена веществ происходит задолго до появления симптомов заболевания. Таким образом МРС позволяет поставить правильный диагноз на самых ранних стадиях развития патологии и является сегодня чуть ли не единственным способом провести не инвазивное исследование метаболизма в некоторых анатомических областях.

МР-спектроскопия, например, является уникальным методом диагностики энергетического метаболизма сердечной мышцы, который не требует введения радиоактивных препаратов. В данном случае МРС дает ответ на большое количество клинических вопросов кардиологии, позволяя в сочетании с магнитно-резонансной томографией получить точную информацию о размерах сердца, изменениях в структуре миокарда, увидеть нарушения кровообращения в нем, а также функциональные расстройства. Кроме того, МР-

спектроскопия позволяет контролировать эффективность проводимой терапии при ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности, гипертрофии различного происхождения.

Магнитно-резонансная спектроскопия часто применяется для диагностики различных неврологических патологий – например, помогает определить разницу между рассеянным склерозом и нейрооптикомиелитом. МР-спектроскопия позволяет увидеть биохимические процессы в различных клетках головного мозга, что, по мнению ученых, делает этот метод особенно полезным для ранней диагностики и лечения различных расстройств психики [2].

Необходимо подчеркнуть, что биохимические методы многоступенчаты. Для их проведения требуется аппаратура разных классов. Объектами биохимической диагностики могут быть моча, пот, плазма и сыворотка крови, форменные элементы крови, культуры клеток. При использовании в биохимической диагностике можно выделить два уровня: первичный и уточняющий. Каждый из этих уровней может быть разнообразно нагружен реакциями в зависимости от возможности лаборатории. Основная цель первичной диагностики заключается в том, чтобы выявить здоровых индивидов и отобрать индивидов для последующего уточнения диагноза. В таких программах первичной диагностики в качестве объектов используется моча и небольшое количество крови. Программы первичной биохимической диагностики наследственных болезней могут быть массовыми и селективными.

Селективные диагностические программы предусматривают проверку биохимических аномалий обмена (моча, кровь) у пациентов, у которых подозреваются генные наследственные болезни. Фактически такие программы должны функционировать в каждой большой больнице. Показания для их применения достаточно широкие, стоимость каждого анализа невысокая. В селективных программах могут использоваться простые качественные реакции, например, тест с хлоридом железа для выявления фенилкетонурии или с динитрофенилгидразином для выявления кетокилот. С помощью тонкослойной хроматографии мочи и крови можно диагностировать наследственные нарушения обмена аминокислот, олигосахаридов и гликозамингликанов. Газовая хроматография применяется для выявления наследственных болезней обмена органических кислот. С помощью электрофореза гемоглобинов диагностируется вся группа гемоглобинопатий. Нередко приходится углублять биохимический анализ - от количественного определения метаболита до определения активности фермента (использование нативных тканей или культивированных клеток), например, с помощью флюорометрических методов.

Показаниями для применения биохимических методов диагностики у новорожденных являются такие симптомы, как судороги, кома, рвота, гипотония, желтуха, специфический запах мочи и пота, ацидоз, нарушенное кислотно-основное равновесие, остановка роста. У детей биохимические методы используются во всех случаях подозрения на наследственные болезни обмена веществ (задержка физического и умственного развития, потеря приоб-

ретенных функций, специфическая для какой-либо наследственной болезни (клиническая картина). Биохимические методы применяются для диагностики наследственных болезней и гетерозиготных состояний у взрослых [4].

Литература:

1. Дзантиев Б.Б. Биохимические методы анализа // Наука, 2010. № 12. С. 56-57.
2. Баранов В.С. Современные алгоритмы и новые возможности пренатальной диагностики наследственных и врожденных заболеваний // Н-Л, 2013. С. 84-87
3. Айламазян Э.К., Баранов В.С. Пренатальная диагностика наследственных и врожденных болезней // МЕДпресс-информ, 2011. С. 215-218.
4. <http://www.minzdrav-rf.ru/article/diagnostika-nasledstvennyih-zabolevaniy.html>

ИДЕНТИФИКАЦИЯ ЛИЧНОСТИ СОЛДАТ, ПОГИБШИХ В ВЕЛИКОЙ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ВОЙНЕ ПРИ ПОМОЩИ АНАЛИЗА МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ И ЯДЕРНОЙ ДНК

Письменский А.Д., Вакуленко М.Ю., Корниенко И. В.

Кафедра общей и клинической биохимии № 2
ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России

Ключевые слова: Останки времен Великой Отечественной Войны. Установление родства. Древние ДНК. Анализ ядерной ДНК. Анализ митохондриальной ДНК. Индекс родства. Выделение ДНК из ткани зуба.

Аннотация: Данная работа посвящена идентификации личности летчика, погибшего в 1941 году. В результате проведения поисковых работ в районе Самбека, участниками поискового объединения «Миус-Фронт» были найдены останки разбившегося самолета. Нами был проведен генетический анализ митохондриальной и ядерной ДНК, выделенной из зубов, обнаруженных среди обломков самолета. Были найдены ныне живущие родственники экипажа самолета. Был проведен генетический анализ митохондриальной и ядерной ДНК племянницы одного из летчиков. В результате проведенного генетического анализа мы установили, что анализируемые костные останки и Колкинова Алла Анатольевна имеют генетическую конфигурацию, свойственную близким родственникам и являются дядей и племянницей. Следовательно, найденные костные останки принадлежат младшему сержанту Дзюбе Владимиру Романовичу, считавшемуся без вести пропавшим с 17 октября 1941-го года.

Актуальность исследования: За прошедший 2016 год на территории Ростовской Области было найдено более 590 человеческих останков времен Второй Мировой Войны. С учетом того, что потери со стороны России на направлении Миус составили более 800 тысяч человек и из них более 500 ты-

сяч числятся ранеными и пропавшими без вести, появляется необходимость привлечения современных методов определения личности погибших. Так как речь идет о сотнях тысяч человеческих останков, которые до сих пор лежат в земле Ростовской области, и ждут своей очереди быть найденными и захороненными со всеми почестями.

Цель работы: Идентификация личности по костным останкам, найденным поисковиками «Миус-Фронт».

Ход работы: Среди обломков самолета, найденного поисковиками «Миус Фронт» в январе 2016 года, были найдены человеческие останки, в том числе и фрагмент челюсти с коренными зубами. Таким образом у нас появился материал для анализа ДНК. По уцелевшим серийным номерам мотора, нам удалось установить, что в состав без вести пропавшего 17 октября 1941-го года экипажа входили: штурман лейтенант Лыхопий Павел Яковлевич, стрелок-радист старший сержант Нарижный Алексей Степанович и стрелок люковой установки, младший сержант Дзюба Владимир Романович. Нам удалось найти Колкинуву Аллу Анатольевну, которая является родной племянницей Дзюба Владимира Романовича и проживает в городе Краснодаре. Поэтому мы начали работу с поездки в Краснодар. Нами был произведен забор крови у племянницы младшего сержанта Дзюбы, которая является дочерью его родной сестры. Таким образом, у нас появился материал для сравнительного анализа с образцами древней ДНК из найденного зуба.

Материалы и методы: Объектами проведения молекулярно-генетического исследования ДНК являются образцы крови Колкиновой А.А. и зуб фрагмента нижней челюсти неизвестного мужчины. Анализ был произведен на базе лаборатории «Идентификации объектов биологического происхождения» Академии биологии и биотехнологии ЮФУ. Сначала было проведено выделение ДНК из биологических образцов крови с помощью набора DNA IQ™ (Promega) и выделение ДНК из зуба с помощью метода фенол-органической экстракции. Далее была проведена оценка количества выделенной ДНК при помощи полимеразной цепной реакции «в реальном времени». Потом было проведено генотипирование локусов ДНК по системе *IdentifilerPlus* (*D3S1358*, *vWA*, *FGA*, *D8S1179*, *D21S11*, *D18S51*, *D5S818*, *D13S317*, *D7S820*, *CSF1PO*, *TH01*, *D16S539*, *D2S1338*, *D19S433*, *TPOX* и локуса *Amelogenin*). Далее был проведен сравнительный анализ ядерной ДНК. Сравнительный молекулярно-генетический анализ показал совпадение генетических признаков по 16 из 21 исследованных локусов систем *COrDIS Plus* и *IdentifilerPlus* между генотипами Колкиновой А.А. и человека, чей фрагмент челюсти представлен на исследование. Таким образом, установлено, что родство типа «племянница-дядя» Колкиновой А.А. и человека, чей фрагмент челюсти представлен на исследование не исключается.

Результаты: 1. По результатам исследования микросателлитных локусов аутосомной ДНК вероятность того, что Колкинова Алла Анатольевна, 21.12.1947 года рождения, приходится племянницей человека, чей зуб представлен на исследование, составляет 70,05%. 2. По результатам исследования гипервариабельных локусов митохондриальной ДНК вероятность того, что

Колкинова Алла Анатольевна, 21.12.1947 года рождения, и человек, чей зуб представлен на исследование, принадлежат к одной материнской линии, составляет 99,96%.

Выводы: На основании полученных нами результатов можно утверждать, что использование анализа митохондриальной и ядерной ДНК является эффективным методом идентификации личности костных останков времен Великой Отечественной Войны при наличии родственников для проведения сравнительного анализа. Но, нужно отметить что, описанная выше ситуация встречается крайне редко, обычно идентификация останков Великой Отечественной Войны является невозможной, так как личные вещи не могут сохраняться такой длительный промежуток времени в земле.

Выражаем огромную благодарность членам патриотического отряда «Миус-Фронт» - г-ну Кудрякову А.Ю. и г-ну Косцову А.В. за предоставленные нам материалы для проведения исследований и за их активное участие в поисковой работе по обнаружению останков воинов, погибших во время Великой Отечественной войны.

Литература:

1. Бабин В.Н. Сведения о поисковой работе в Ростовской области за 2015-2016 годы. Во исполнение поручения первого заместителя Губернатора Ростовской области И.А. Гуськова от 28.11.2016 № 13635. Ростов-на-Дону 2016.

2. Матишов Г.Г., Кринко Е.Ф. Миус-Фронт: Специфика боевых операций на южном крыле советско-германского противостояния в 1941–1943 гг. и их итоги // Вестник Южного научного центра РАН. 2011. Том 7, № 1. С. 80–90.

3. Корниенко И.В., Харламов С.Г. Методы исследования ДНК человека. Выделение ДНК и ее количественная оценка в аспекте судебно-медицинского исследования вещественных доказательств биологического происхождения: Учебно-методическое пособие. Ростов-на-Дону: ЮФУ, 2012. 216 с.

СРАВНЕНИЕ ОНКОМАРКЕРОВ ЧЕЛОВЕКА С ОНКОМАРКЕРАМИ СОБАК И КОШЕК

Акинина Н.И., Вакуленко М.Ю.

Кафедра общей и клинической биохимии № 2
ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России

Ключевые слова: онкомаркеры, рак молочной железы собак и кошек, протоонкогены и онкогены (CDK, SATB1 ERBB2, EGFR1, IGF1, IGF2, рецептор эстрогена), супрессоры опухоли (BRCA1, BRCA2, p53) и факторы роста опухоли (PCNA, Ki67)

Введение. В современной медицине для диагностики и мониторинга лечения онкологических заболеваний широко используются различные он-

комаркеры, но в ветеринарной практике их использование пока находится на стадии разработки. С учетом того, что домашние животные живут рядом с человеком и подвергаются тем же канцерогенным факторам, что и человек, изучение онкомаркеров у домашних животных является важной составляющей для развития онкологической науки.

Цель исследования. В данной работе был проведен анализ сведений о онкомаркерах домашних животных и их сравнение с аналогичными онкомаркерами человека. Целью данной работы было выявление онкомаркеров пригодных для создания модели возникновения и лечения рака на собаках и кошках, которая бы была идентичной человеку.

Материалы и методы.

Опираясь на опубликованные данные, на сегодняшний день можно перечислить следующие онкомаркеры, приемлемые для использования в онкологической практике ветеринарной медицины. У собак, PCNA и Ki67 могут быть использованы как маркеры, показывающие соотношение пораженных раком клеток к общему количеству здоровых и больных клеток. PCNA индекс показал хорошую взаимосвязь с митотическим индексом. [1] PCNA и Ki67 имеют обратную корреляцию с экспрессией α рецепторов эстрогена. [2] Увеличение Ki67 индекса наблюдалось вместе с прогрессированием стадии рака, с увеличением индекса на последних стадиях карциномы. Высокие значения Ki67 индекса также были связаны с некоторыми клиническими и гистологическими изменениями, такими как размер лимфоузлов и вовлечение их в метастазирование, и, следовательно, время выживания значительно уменьшалось у собак с высоким уровнем Ki67 индекса. [3,4,5,6]. Для диагностики рака молочной железы у собак могут быть использованы такие продукты протоонкогенов как циклин А и циклин Д, уровень экспрессии которых повышается в злокачественных раковых клетках молочной железы у собак. [7] При анализе образцов аденом и метастазированных опухолей молочной железы у собак было выявлено понижение экспрессии SATB1. [8] Укошек в 55% образцах опухолей молочной железы подтвердилась гиперэкспрессия ERBB2 и были выявлены 5 полиморфизмов данного гена 2 из которых, возможно связаны с возникновением и развитием рака молочной железы. Повышение экспрессии ERBB2 у кошек достоверно связано с неблагоприятным прогнозом течения болезни. [9] У собак образцы злокачественных опухолей молочной железы содержат повышенный уровень IGF1 по сравнению с образцами доброкачественных опухолей [10] Некоторые исследования показали, что с увеличением стадии злокачественности рака уменьшается экспрессия рецепторов эстрогена, по сравнению со здоровой тканью, так что, развитие раковой опухоли может сопровождаться возрастанием резистентности к пролиферативной стимуляции. [11,12]. Поэтому, поведение стероидных рецепторов при появлении и развитии рака молочной железы у собак не может быть использовано как независимый фактор диагностики и мониторинга онкологии молочной железы. Снижение экспрессии гена BRCA1 и BRCA2 в образцах опухолей молочной железы, по мнению некоторых авторов, является возможным механизмом, объясняющим развитие опухоли молочной желе-

зы у собак и кошек.

Выводы: Кошки являются более подходящей моделью для исследования, так как их онкомаркеры ведут себя так же как онкомаркеры человека.

Литература:

1. Klopffleisch R. Vet. Path., 2011. 8(1). p.98-116.
2. Geraldес M., 2000. № 146. p. 403–406.
3. Löhr C.V. et al., Vet. Path. 1997. № 34. p. 212–221.
4. Penã L.L. et al., J Vet Diagn Invest, 1998. № 10. p. 237–246.
5. Preziosi R. et al., J Comp Pathol, 1995. p.113, 301–313.
6. Sarli G. et al., J Vet Diagn Invest, 2002. № 14. p.25–34.
7. Murakami Y. et al., J Vet Med Sci 2000. № 62. p.743–750.
8. Klopffleisch R. et al., Vet Pathol, 2010. № 47. p.446–454.
9. Santos S. et al., Int.J. Mol.Sci., 2012. № 13. p.2783-2800.
10. Queiroga F.L. et al., J Steroid Biochem Mol Biol, 2008. №110. p.76–11.
11. Chang C.C. et al., J Am Vet Med Assoc, 2009. № 235. p.391–396.
12. Las Mulas J.M. et al., Vet Pathol, 2005. № 42. p. 200–202.

ПРОЕКТ ГЕНОМ ЧЕЛОВЕКА

Сулимов Э.Д., Коновалова О.В.

Кафедра общей и клинической биохимии № 2
ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России

В 1986–1987 годах несколько американских ученых приняли неслыханно дерзко уговаривать руководителей Министерства энергетики США выделить несколько миллиардов долларов на фантастический проект: узнать строение всех генов человека, ведь это - правильный шаг к познанию самих себя. Узнав строение генов, можно посягнуть и на то, чтобы вторгнуться реально в понимание процессов мышления и реагирования на стимулы, происходящие из окружающей среды и т.д.

Что же такое “геном человека”? Это крупнейшее международное научное сотрудничество. Проект начался в 1990 году, под руководством Джеймса Уотсона под эгидой Национальной Организации Здравоохранения США. На данный момент изучением генома человека в той или иной степени занимаются ученые всех развивающихся стран. Первое место среди них, несомненно, принадлежит США: около 50% публикаций в этой области – работы американских авторов. Затем с большим отставанием следуют Канада, Великобритания, Франция и другие страны [1]. В нашей стране программа "Геном человека" получила статус Государственной научно-технической программы в 1988 году. Было даже Постановление Совета Министров СССР "О мерах по ускорению работ в области генома человека" №1060 от 31 августа 1988 года. С 1992 года она стала Российской государственной программой.

Приступив к работе, ученые были шокированы объемом информации, требующей обработки (секвенирования). В любой соматической клетке чело-

века 23 пары хромосом. В каждой из них по одной молекуле ДНК. Длина всех 46 молекул почти 2 м. У взрослого человека примерно 5×10^{13} клеток, так что общая длина молекул ДНК в организме 1011 км [2] (почти в тысячу раз больше расстояния от Земли до Солнца). В молекулах ДНК одной клетки человека 3,2 млрд пар нуклеотидов. Каждый нуклеотид состоит из углевода, фосфата и азотистого основания. Углеводы и фосфаты одинаковы во всех нуклеотидах, а азотистых оснований — четыре. Как представить себе 3 млрд оснований зримо? Чтобы воспроизвести информацию, содержащуюся в ДНК единственной клетки, даже самым мелким шрифтом, понадобится тысяча 1000-страничных книг! Впечатляющий объем информации, не правда ли?

Цель проекта - выяснить последовательности азотистых оснований и положения генов (картирование) в каждой молекуле ДНК каждой клетки человека, что открыло бы причины наследственных заболеваний и пути к их лечению. Таким образом, в проекте выделяют **пять основных этапов**:

- составление карты, на которой помечены гены, отстоящие друг от друга не более, чем на 2 млн оснований, на языке специалистов, с разрешением 2 Мб (Мегабаза — от английского слова "base" — основание);
- завершение физических карт каждой хромосомы с разрешением 0,1 Мб;
- получение карты всего генома в виде набора описанных по отдельности клонов (0,005 Мб);
- к 2004 г. полное секвенирование ДНК с разрешением в 1 основание
- нанесение на карту с разрешением в 1 основание всех генов человека (к 2005 г.). Когда эти этапы будут завершены, исследователи определяют все функции генов, а также биологические и медицинские применения результатов.

Основной груз работы был распределен между несколькими крупными центрами секвенирования, а именно Whitehead Institute, The Wellcome Trust Sanger Institute, Washington University in St.Louis и Baylor College of Medicine [3]. Геном был разбит на небольшие участки, примерно по 150 000 пар нуклеотидов в длину. Эти куски затем встраивали в вектор, известный как Искусственная бактериальная хромосома или ВАС (англ.). Эти векторы созданы из бактериальных хромосом, измененных методами генной инженерии. Векторы, содержащие гены, затем можно вставлять в бактерии, где они копируются бактериальными механизмами репликации [4]. Каждый из кусочков генома потом секвенировали отдельно, и затем все полученные последовательности собирали воедино уже в виде компьютерного текста.

Большая часть работы по секвенированию человеческого генома была закончена в конце 2003 года. Однако, на момент написания статьи (май 2017 г.), ещё остаётся несколько регионов, которые считаются незаконченными:

- Центромеры, которые содержат большое количество повторяющихся последовательностей ДНК; их сложно секвенировать при помощи современных технологий
- Теломеры, также состоящие из повторяющихся последовательностей, и по этой причине в большинстве из 46 хромосом их расшифровка не

завершена.

- Локусы, которые содержат члены мультигенных семейств, которые также сложно расшифровать. В частности, эти семейства кодируют белки иммунной системы [5].

Несмотря на то, что проект еще не завершен, уже были достигнуты потрясающие результаты: открыты простые способы проведения генетических тестов, которые могут показать предрасположенность к различным заболеваниям, включая рак молочной железы, нарушения свёртываемости крови, кистозный фиброз, заболевания печени и многие другие тяжелые заболевания. Также ожидается, что информация о геноме человека поможет в поиске причин возникновения рака, болезни Альцгеймера, а также и в других областях клинического значения. Проект также получил свое дальнейшее развитие в дочерних программах, названия и цели которых приведены в таблице.

Название программы	Объект исследования
НарМар (англ.)	Диплоидный геном
Applied Biosystems	Диплоидный геном
Perlegen	Диплоидный геном
Illumina	Диплоидный геном
JCVI	Диплоидный геном
Personal Genome Project	Диплоидный геном
Roche-454 (франц.)	Диплоидный геном
HGDP	Участки ДНК, определяющие этнос
ENCODE	Картирование элементов

В заключение необходимо отметить, что проект «Геном человека» поистине революционный в своем роде, но на завершение этой «генетической революции» по подсчетам ученых уйдет еще как минимум столетие, так как нынешние технологии не позволяют обработать весь объем информации. А когда же проект наконец будет закончен, ученым придется решать следующую, не менее, а может, даже и более сложную и масштабную задачу – идентифицировать, охарактеризовать и понять значение белков, за выработку которых эти гены отвечают.

Литература:

1. Sanger F, Air GM, Barrell BG, Brown NL, Coulson AR, Fiddes CA, Hutchison CA, Slocombe PM, Smith M., Nucleotide sequence of bacteriophage phi X174 DNA // Nature. 1977. Feb 24 – P. 12
2. Barnhart, Benjamin J. (1989). DOE Human Genome Program. Human Genome Quarterly 1: 1. Retrieved 2005-02-03.
3. International Human Genome Sequencing Consortium. Initial sequencing and analysis of the human genome // Nature, 2001. P. 409.
4. Venter J.C. The sequence of the human genome // Science, 2001. P. 291.

5. Fiers W, Contreres R, Duerinck F, Haegeman G, Iserentant D, Merregaert J, Min Jou W, Molemans F, Raeymaekers A, Van den Berghe A, Volckaert G, Ysebaert M. Complete nucleotide sequence of bacteriophage MS2 RNA: primary and secondary structure of the replicase gene // Nature. 1976 Apr 8. P. 104.

ГЕННЫЕ БОЛЕЗНИ

Моргуль А.Р., Чичельницкая О.К., Коновалова О.В.
кафедра общей и клинической биохимии № 2
ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России,
Ростов-на-Дону, Россия

К генным болезням относят группу наследственных заболеваний человека, причиной которых являются точковые мутации в молекуле ДНК, приводящие к нарушению синтеза белков.

Известно около 4200 генных болезней, при этом частота встречаемости данных заболеваний в популяции невысокая и составляет 1-2 %. Условно частоту генных болезней считают высокой, если она встречается 1 случай на 1000 новорожденных, средней – 1:10 000 – 40 000 новорожденных, низкой – 1: 40 000 и реже [1].

В основе возникновения генных заболеваний лежат генные мутации. Они могут проявляться потерей участка ДНК размером от одного нуклеотида до гена (делеция), удвоением сегмента ДНК от одного нуклеотида до целых генов (дупликация), поворотом на 180° сегмента ДНК размером от двух нуклеотидов до фрагмента, включающего несколько генов (инверсия), вставкой фрагментов ДНК размером от одного нуклеотида до целого гена (инсерция), заменой пуринового основания на пиримидиновое или, наоборот, в одном из кодонов (трансверсия), заменой одного пуринового основания на другое пуриновое или одного пиримидинового на другое в структуре кодона (транзиция) [2].

Основным патогенетическим фактором генных мутаций является нарушение синтеза белков (отсутствие синтеза белка, синтез аномального белка, недостаточный синтез белка, избыточный синтез белка), накопление в организме начальных продуктов метаболизма из-за невозможности их расщепления и недостатка конечных продуктов реакции.

Присутствие полиморфизма генов приводит к тому, что одна моногенная болезнь может проявляться разными клиническими фенотипами. Выраженность заболевания так же зависит от пенетрантности и экспрессивности гена. На пенетрантность влияют факторы внешней среды. Экспрессивность описывает степень влияния гена на фенотип.

К генным болезням относятся заболевания, связанные с нарушением обмена веществ. Фенилкетонурия - аутосомно-рецессивная болезнь аминокислотного обмена. Встречается со средней частотой 1:10 000 новорожденных. Сопровождается нарушением синтеза фермента фенилаланингидроксилазы, катализирующей превращение фенилаланина в тирозин,

что приводит к накоплению в организме и моче фенилаланина и фенилпировиноградной кислоты. Дети с фенилкетонурией рождаются здоровыми, но в первые недели после рождения развиваются клинические признаки: повышенная возбудимость, гиперрефлексия, повышенный тонус мышц, тремор, эпилептиформные припадки, характерный “мышинный” запах, диспепсия. Позже развиваются умственная отсталость (фенилпировиноградная олигофрения), микроцефалия. Низкий синтез меланина приводит к снижению пигментации кожных покровов, волос, радужной оболочки глаз. Адекватная диетотерапия с регулярным биохимическим контролем уровня фенилаланина приводит к полной коррекции состояния ребенка и с 10-13 лет дети уже не нуждаются в диетическом лечении, переводятся на обычный рацион [3].

Синдром Марфана - аутосомно-доминантное заболевание из группы наследственных патологий соединительной ткани. Частота встречаемости синдрома Марфана располагается в диапазоне 1:10 000-15 000. Синдром вызван мутацией плейотропного гена, кодирующего синтез гликопротеина фибриллина-1. В классических случаях лица с синдромом Марфана высокие (долихостеномелия), имеют удлинённые конечности, вытянутые пальцы (арахнодактилия) и недоразвитие жировой клетчатки. Помимо характерных изменений опорно-двигательной системы, наблюдаются поражения сердечно-сосудистой системы, аневризм аорты, пролапс митрального клапана, поражение глаз (вывихи или подвывихи хрусталика, дрожание радужки) [4].

Галактоземия - аутосомно-рецессивное заболевание углеводного обмена. Встречается со средней частотой 1:30 000 новорожденных. Сопровождается нарушением обмена веществ при преобразовании галактозы в глюкозу (мутация структурного гена, ответственного за синтез фермента галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы). Заболевание проявляется в первые дни и недели жизни выраженной желтухой, поносом, увеличением печени, рвотой, отказом от еды, снижением массы тела, неврологической симптоматикой (судороги, нистагм (непроизвольное движение глазных яблок), гипотонией мышц; в дальнейшем обнаруживается отставание в физическом и нервно-психическом развитии, возникает катаракта. Тяжесть заболевания может варьировать, иногда единственным проявлением является катаракта или непереносимость молока. При соответствующей диетокоррекции, исключение молочного сахара и дополнительное введение глюкозы, ребенок поправляется, так как в дальнейшем активизируется альтернативный путь превращения галактозы в глюкозу с участием гексозо-1-фосфат уридилтрансферазы [3].

Муковисцидоз (кистозный фиброз) - аутосомно-рецессивное заболевание, причиной развития которого является мутация гена трансмембранного регулятора муковисцидоза и характеризующееся поражением желёз внешней секреции, тяжёлыми нарушениями функций органов дыхания. Популяционная частота муковисцидоза составляет 1:2 500 новорожденных. В основе патологии лежит нарушение регуляции проводимости хлора и натрия в клетки. Происходит избыточное выведение хлоридов и образование густой вязкой слизи в протоках экзокринных желез, бронхах, кишечнике, в канальцах семенников. У детей наиболее часто развивается легочная или легочно-

кишечная форма заболевания. Она проявляется повторными бронхитами, пневмониями, эмфиземой легких, а также нарушениями полостного и пристеночного пищеварения, вплоть до развития синдрома мальабсорбции (синдром нарушенного всасывания). При длительном течении развиваются дыхательная недостаточность, цирроз печени, портальная гипертензия, нередко приводящие к смерти. Своевременная диагностика муковисцидоза существенно улучшает прогноз, так как дает возможность раннего проведения диетотерапии, лечения муколитиками, антибактериальными препаратами [5].

Несмотря на все разнообразие генных болезней и их проявлений, можно выделить общие закономерности: обладают полисистемностью поражения (патология затрагивает несколько систем органов); отмечается накопление (сегрегация) симптомов в семье; проявляются в недоразвитии или чрезмерном развитии отдельных частей тела; наблюдается возрастная зависимость манифестации заболеваний.

Для профилактики генных болезней человека широко применяют методы медикогенетического консультирования, массовый скрининг, пренатальную ДНК-диагностику [5].

Литература:

1. Литвицкий П.Ф. Патофизиология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. С. 59–91.
2. Gould B. Pathophysiology for the Health Profession (3th Ed. Elsevier). 2006. P. 160–177.
3. Copstead L.E., Banasik J. Pathophysiology (4th Ed. Elsevier). 2010. P. 85–127.
4. McCance K., Huenter S. Pathophysiology. The Biologic Basis for Disease in Adults and Children (5th Ed. Elsevier). 2006. P. 123–174.
5. Литвицкий П.Ф. Наследственность, изменчивость и патология // Вопросы современной педиатрии. 2012. Т. 11, № 3. С. 18-27.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ГЕНОТЕРАПИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Авагян А.С., Ванян Г.Е.

ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России,
кафедра общей и клинической биохимии № 2

Аннотация. В последнее время большое внимание уделяется генной терапии как перспективному методу лечения онкозаболеваний, который в будущем станет особо важным инструментом для предотвращения и снижения смертности от рака. В данной статье кратко рассматриваются пути развития болезни, а также применение инновационных техник генной терапии в онкологии.

Благодаря стремительному развитию медицины создаются инновационные техники, лекарства, оборудование, направленные на лечение сложных заболеваний, таких как рак. Многочисленные генетические исследования выявили, что возникновение раковых клеток – это результат генетических из-

менений. Ошибки в репликации (копировании) и репарации (исправлении ошибок) ДНК приводят к изменению генов, в том числе и контролирующих деление клетки. Основными факторами, которые способствуют повреждению генома, а в дальнейшем – приобретению мутаций, – являются эндогенные (атака свободных радикалов, образующихся в процессе обмена веществ, химическая нестабильность некоторых оснований ДНК) и экзогенные (ионизирующее и УФ-излучение, химические канцерогены). Когда мутации закрепляются в геноме, они способствуют трансформации нормальных клеток в раковые. Такие мутации в основном случаются в протоонкогенах, которые в норме стимулируют деление клетки. В результате может получиться постоянно «включенный» ген, и митоз (деление) не прекращается, что, фактически, означает злокачественное перерождение [1]. Очевидно, что развитие определенных видов рака включают в себя изменение большинства или даже всех этих генов и может проходить различными путями. Из этого следует, что каждую опухоль следует рассматривать как биологически уникальный объект. На сегодняшний день существуют специальные генетические информационные базы по раку, содержащих данные о 1,2 млн мутаций из 8207 образцов тканей, относящихся к 20 видам опухолей: атлас Ракового Генома (Cancer Genome Atlas) и каталог соматических мутаций при раке (Catalogue of Somatic Mutations in Cancer (COSMIC)) [2]. Результатом сбоя работы генов становится неконтролируемое деление клеток, а на последующих стадиях – метастазирование в различные органы и части тела по кровеносным и лимфатическим сосудам. Это достаточно сложный и активный процесс, который состоит из нескольких этапов.

Однако клетки вооружены специальными механизмами, защищающими от развития опухолей: импринтинг – механизм эпигенетических модификаций, который контролирует нормальный рост и правильное развитие организма. Любые нарушения в метилировании определенных генов могут способствовать возникновению рака.

На протяжении длительного периода врачами используются три основные «классические» терапии: хирургическая (полное удаление опухоли). Используется, когда опухоль имеет небольшие размеры и хорошо локализована. Также удаляют часть тканей, которые контактируют со злокачественным новообразованием. Метод не применяется при наличии метастазов; лучевая – облучение опухоли радиоактивными частицами для остановки и предотвращения деления раковых клеток. Здоровые клетки тоже чувствительны к этому излучению и часто погибают; химиотерапия – используются лекарства, тормозящие рост быстро делящихся клеток. Лекарства оказывают негативное воздействие и на нормальные клетки. Вышеописанные подходы не всегда могут избавить больного от рака. Часто при хирургическом лечении остаются единичные раковые клетки, и опухоль может дать рецидив, а при химиотерапии и лучевой терапии возникают побочные эффекты (снижение иммунитета, анемия, выпадение волос и др.), которые приводят к серьезным последствиям, а часто и к смерти пациента. Тем не менее, с каждым годом улучшаются традиционные и появляются новые методы лечения, которые

могут победить рак, такие как биологическая терапия, гормональная терапия, использование стволовых клеток, трансплантация костного мозга, а также различные поддерживающие терапии. Наиболее перспективной считается генная терапия, так как она направлена на первопричину рака – компенсацию неправильной работы определенных генов [3].

По данным PubMed, интерес к генной терапии (ГТ) раковых заболеваний стремительно растет, и на сегодняшний день ГТ объединяет ряд методик, которые оперируют с раковыми клетками и в организме (*in vivo*) и вне его (*ex vivo*).

Генная терапии *in vivo* подразумевает перенос генов – введение генетических конструкций в раковые клетки или в ткани, которые окружают опухоль [4]. Генная терапия *ex vivo* состоит из выделения раковых клеток из пациента, встраивания терапевтического «здорового» гена в раковый геном и введения трансдуцированных клеток обратно в организм пациента. Для таких целей используются специальные векторы, созданные методами генной инженерии. Как правило, это вирусы, которые выявляют и уничтожают раковые клетки, при этом оставаясь безвредными для здоровых тканей организма, или невирусные векторы.

В качестве вирусных векторов используют ретровирусы, аденовирусы, аденоассоциированные вирусы, лентивирусы, вирусы герпеса и другие. Эти вирусы отличаются по эффективности трансдукции, по взаимодействию с клетками (распознавание и заражение) и ДНК.

Для переноса трансгенных ДНК также применяют невирусные векторы. Полимерные переносчики лекарственных средств – конструкции из наночастиц – используются для доставки препаратов с низкой молекулярной массой. Но существует риск накопления частиц в других органах, например, костном мозге, что может привести к непредсказуемым последствиям [5]. Самыми популярными невирусными методами доставки ДНК являются липосомы и электропорация. Синтетические катионные липосомы в настоящее время признаны перспективным способом доставки функциональных генов. Плазмидно-липосомный комплекс имеет ряд важных достоинств: могут вмещать генетические конструкции практически неограниченных размеров, отсутствует риск репликации или рекомбинации, практически не вызывает иммунного ответа в организме хозяина. Недостаток этой системы состоит в низкой продолжительности терапевтического эффекта, а при повторном введении могут появляться побочные эффекты [6]. Электропорация является популярным методом невирусной доставки ДНК, довольно простым и не вызывающим иммунного ответа. С помощью индуцированных электрических импульсов на поверхности клеток образуются поры, и плазмидные ДНК легко проникают во внутриклеточное пространство [7]. Генная терапия *in vivo* с использованием электропорации доказала свою эффективность в ряде экспериментов на мышинных опухолях [8].

В зависимости от типа опухоли и ее прогрессии, для пациента подбирается наиболее эффективная методика лечения. На сегодняшний день разработаны новые перспективные техники генной терапии против рака, среди кото-

рых онколитическая вирусная ГТ, пролекарственная ГТ (prodrug therapy), иммунотерапия, ГТ с использованием стволовых клеток. Для этой методики используются вирусы, которые с помощью специальных генетических манипуляций становятся онколитическими — перестают размножаться в здоровых клетках и воздействуют только на опухолевые [9]. Большим преимуществом техники является то, что при проведении внутривенных инъекций онколитические вирусы разносятся с кровью по всему организму и могут бороться с метастазами. Основные проблемы, которые возникают при работе с вирусами — это возможный риск возникновения иммунного ответа в организме реципиента, а также неконтролируемое встраивание генетических конструкций в геном здоровых клеток, и, как следствие, возникновение раковой опухоли. Геноопосредованная ферментативная пролекарственная терапия базируется на введении в опухолевую ткань «суицидных» генов, в результате работы которых раковые клетки погибают [10]. Минус терапии состоит в том, что в опухолях присутствуют все защитные механизмы, свойственные здоровым клеткам, и они постепенно адаптируются к повреждающим факторам и пролекарству.

Благодаря генной терапии, в последнее время начала активно развиваться иммунотерапия — новый подход для лечения рака с помощью противоопухолевых вакцин. Главным отличием рекомбинантных вакцин от других препаратов является то, что они помогают иммунной системе пациента распознавать раковые клетки и уничтожать их. Для того чтобы эти клетки могли узнаваться иммунной системой, вводят один или несколько генов, которые производят иммуностимулирующие молекулы (цитокины) или белки с повышенным количеством антигенов. После этих модификаций клетки продолжают культивировать, затем проводят лизис и получают готовую вакцину [11]. Широкое разнообразие вирусных и невирусных векторов для трансгенов позволяет экспериментировать над различными типами иммунных клеток (например, цитотоксическими Т-клетками и дендритными клетками). Для производства большинства противоопухолевых вакцин в качестве источника антигенов используют опухолевые клетки пациента или специальные аллогенные клетки. Основные проблемы иммунотерапии опухолей — вероятность возникновения аутоиммунных реакций в организме больного, отсутствие противоопухолевого ответа, иммуностимуляция роста опухоли и другие.

Мощным инструментом генной терапии является использование стволовых клеток в качестве векторов для передачи терапевтических агентов — иммуностимулирующих цитокинов, «суицидных» генов, наночастиц и антиангиогенных белков [12]. Стволовые клетки (СК), кроме способности к самообновлению и дифференцировке, имеют огромное преимущество по сравнению с другими транспортными системами (нанополимерами, вирусами): активация пролекарства происходит непосредственно в опухолевых тканях, что позволяет избежать системной токсичности (экспрессия трансгенов способствует разрушению только раковых клеток) [13]. Но все же, эффективность терапии зависит от правильной *ex vivo* передачи модифициро-

ванного гена в СК и последующего переноса трансдуцированных клеток в организм пациента. Кроме того, прежде чем применять терапию в широких масштабах, нужно детально изучить все возможные пути трансформации СК в раковые клетки и разработать меры безопасности для предупреждения канцерогенного преобразования СК.

Если подвести итоги, можно с уверенностью говорить, что наступает эпоха персонализированной медицины, когда для лечения каждого онкобольного будет подбираться определенная эффективная терапия. Уже разрабатываются индивидуальные программы лечения, которые обеспечивают своевременный и правильный уход и приводят к значительному улучшению состояния пациентов. Особенно перспективным методом лечения онкозаболеваний является генная терапия. На данный момент активно проводятся клинические испытания, которые часто подтверждают эффективность ГТ в тех случаях, когда стандартное противораковое лечение – хирургия, лучевая терапия и химиотерапия – не помогает. Развитие инновационных методик ГТ (иммунотерапии, онколитической виротерапии, «суицидной» терапии и др.) сможет решить проблему высокой смертности от рака, и, возможно, в будущем диагноз «рак» не будет звучать приговором.

Литература:

1. Уильямс С. Клаг, Майкл Р. Каммингс. Мир биологии и медицины. Основы генетики. Москва: Техносфера, 2007. 726 с.
2. Mavroudi M., Zarogoulidis P. Stem cells' guided gene therapy of cancer: New frontier in personalized and targeted therapy // J. Cancer Res. Ther. (Manch). 2014. 2. P. 22-33.
3. Dach G.U., Dougherty G.J., Stratford L.J., et al. Targeting gene therapy to cancer: a review // Oncol. Res. 1997. V.9. P.313.
4. Liu C.-C., Shen Z. et al. Cancer gene therapy targeting angiogenesis: An updated review // World J. Gastroenterol. 2006. 12. P.7914.
5. Kwang Y.L. Gene therapy – perspectives and promises. Seminar papers. HKMJ. 1997. 3. P.163-172.
6. Muramatsu T., Nakamura A., Park H.M. In vivo electroporation: a powerful and convenient means of nonviral gene transfer to tissues of living animals (Review) // Int. J. Mol. Med. 2015.1. P.55–62.
7. Tamura T., Sakata T. Application of in vivo electroporation to cancer gene therapy // Curr. Gene Ther. 2013. 3. P.59-64.
8. Biasco L., Baricordi C., Aiuti A. Retroviral integrations in gene therapy trials // Mol. Ther. 2016. 20. P. 916.
9. Lindauer M., Stanislawski T. et al. The molecular basis of cancer immunotherapy by cytotoxic T lymphocytes // J. Mol. Med. 2008. 76. P.32-47.
10. Griffith K.D., Read E.J. et al. In vivo distribution of adoptively transferred indium-111-labeled tumor infiltrating lymphocytes and peripheral blood lymphocytes in patients with metastatic melanoma // J. Natl. Cancer Inst. 2005. 81. P.2515.
11. Kershaw M.H., Westwood J.A., Darcy P.K. Gene-engineered T cells for

cancer therapy // Nat. Rev. Cancer. 2013.13. P.712.

12. Van Pel A., Boon T. Protection against a nonimmunogenic mouse leukemia by an immunogenic variant obtained by mutagenesis // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1982. 79. P. 5416.

13. Cihova M., Altanerova V., Altaner C. Stem cell based cancer gene therapy // Mol. Pharm. 2011. 8. P.2112.

ГУМОРАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ СТРЕССА

Атаджанова А.Т., Шестакова Т.Е.

ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России
Кафедра общей и клинической биохимии №2
Россия, Ростов-на-Дону

Стресс - это неспецифическая реакция организма, возникающая при действии различных экстремальных факторов, угрожающих нарушением гомеостаза, и характеризующаяся стереотипными изменениями функции нервной и эндокринной системы. Сегодня под термином стресс подразумевается неспецифическая реакция организма на чрезвычайные раздражители. Последние обозначены как стрессоры. Системы противодействия организма чрезвычайным раздражителям, вызывающим стресс, направлены на сохранение постоянства внутренней среды организма- гомеостаза. Однако избыточный стресс может стать патогенетической основой различных заболеваний (психических, эндокринных, сердечно-сосудистых и др.).

Цель нашей работы заключалась в изучении влияния стресса на гипоталамо-гипофизарную систему.

Основные пути реализации стресс-реакции: действие стрессора реализуется через рецепторы периферической нервной системы, эмоциональный стресс может индуцироваться через зрительный, слуховой и другие анализаторы. Стимуляция рецепторов вызывает активизацию вегетативной нервной системы, в основном ее симпатического отдела, и усиление образования ряда релизинг-факторов в гипоталамусе. Гипоталамус, в свою очередь, стимулирует секрецию АКТГ, ТТГ, СТГ передней доли гипофиза. Достигая коры надпочечников, АКТГ стимулирует секрецию глюкокортикоидов (кортизол или кортикостерон).

Второй важный путь, через который опосредуется стресс-реакция, обеспечивают катехоламины, высвобождаемые из мозговой ткани надпочечников под влиянием симпатических стимулов. Катехоламины создают легкодоступные источники энергии путем образования глюкозы из гликогена, свободных ЖК, ускоряют пульс, повышают АД, что улучшает кровоснабжение мышц, а также стимулирует деятельность ЦНС. Все это способствует процессу адаптации организма. Глюкокортикоиды потенцируют эффекты катехоламинов.

Параллельно с ведущими механизмами стресса - усилением выделения в кровь катехоламинов и глюкокортикоидов наблюдается усиленная продук-

ция соматотропного гормона (СТГ), усиливающего анаболические процессы в тканях, повышения образования тироксина и трийодтиронина, стимулирующих основной обмен и ряд других гормональных перестроек. Следует заметить, что одновременно с основными механизмами стресса происходит так же активация так называемых «стресс-лимитирующих систем», препятствующих повреждению тканей под влиянием избыточной концентрации катехоламинов и глюкокортикоидов в организме. Так образование АКТГ из проопиомеланокортина в гипоталамусе сопряжено с образованием β -эндорфина.

Гиперпродукция глюкокортикоидных гормонов вызывает усиление глюконеогенеза, обеспечивая тем самым легкодоступный источник энергии для реакций адаптации, и одновременно вызывая ускоренную утилизацию аминокислот, и, за счет этого подавление синтеза белка. Кроме того, глюкокортикоиды подавляют иммунные реакции и воспаление, а при длительном воздействии вызывают развитие тимико-лимфатическую инволюцию. Регулируя продукцию колониестимулирующих факторов клетками иммунной системы и макрофагами, глюкокортикоиды вызывают развитие эозинопении и лимфоцитопении, характерных для острого стресса.

Результаты проведенного литературного исследования позволяют сделать следующие выводы:

- в качестве реакции на стресс гипоталамус вызывает секрецию АКТГ, ТТГ, СТГ, которые, в свою очередь, стимулируют синтез глюкокортикоидов;
- катехоламины и глюкокортикоиды вызывают развитие эозинопении и лимфоцитопении.

Литература:

1. Виноградов В.В. Гормоны, адаптация и системные реакции организма, М., 1989.
2. Голиков П.П. Рецепторные механизмы глюкокортикоидного эффекта, М., 1988.
3. Тигранян Р.А. Стресс и его значение для организма, М., 1988.
4. Порядина Г.В. Стресс и патология, М.: РГМУ, 2009

СТРЕСС И СТАРЕНИЕ

Рамалданов Н.М., Ванян Г.Е.

ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России,
кафедра общей и клинической биохимии № 2

Стресс (от английского «stress» - напряжение) представляет собой совокупность защитных и повреждающих реакций организма, возникающих в результате нейроэндокринных и метаболических сдвигов в ответ на действие чрезвычайных или патологических факторов, проявляющихся адаптационным синдромом [1].

Факторы, вызывающие стресс – стрессоры, различны, но они пускают в ход одинаковую в сущности биологическую реакцию стресса [2].

Существует тесная связь между работой, стрессом и старением. Старение – итог всех стрессов, которым подвергался организм в течение жизни. Оно соответствует «фазе истощения» общего адаптационного синдрома (ОАС), который в известном смысле представляет собой свернутую и ускоренную версию нормального старения. Под влиянием интенсивного стресса реакция тревоги, фаза сопротивления и фаза истощения быстро сменяют друг друга. Главное различие между старением и ОАС состоит в том, что последний более или менее обратим после отдыха. Но нужно помнить, что, пока человек жив, он всегда испытывает некоторую степень стресса и, хотя стресс и старение тесно связаны, они не тождественны.

Новорожденный младенец, когда он кричит и вырывается, испытывает значительный стресс, даже дистресс, но у него нет признаков старения. Девяностолетний человек, спокойно спящий в своей постели, не испытывает стресса, но у него есть все признаки старости. Любой стресс, особенно вызванный бесплодными усилиями, приводящими к фрустрации, оставляет после себя необратимые химические рубцы; их накопление обуславливает признаки старения тканей [3].

При стрессе в плазму крови попадает большое количество нейромедиаторов – биологически активных химических веществ, посредством которых происходит передача сигнала между нейронами. Благодаря этому возникает общее психическое и моторное возбуждение организма: мобилизуется мышление, растет физическая активность, сила, повышается болевой порог. Такая ответная реакция организма на воздействие сформировалась эволюционно. В мобилизованном состоянии человеческий организм лучше справляется с трудными условиями: мыслительные способности усиливаются, моторика ускоряется, скорость реакции увеличивается, физическая сила и болевой порог значительно повышаются. Нейромедиаторы усиливают работу надпочечников, которые выбрасывают в кровь большие дозы адреналина и глюкокортикостероидов. Эти гормоны способствуют усилению прочности и стойкости мембран клеток. Под действием этих гормонов клетка становится более устойчивой к раздражителям – физическим и химическим. Увеличивается кровяное давление, растет содержание глюкозы в крови. Организм полностью мобилизуется, готовясь к возможной опасности. Во время стресса у человека растет сопротивляемость ко всем возможным неблагоприятным условиям внешней среды. Однако помимо повышения сопротивляемости организма, стресс вызывает определенные нарушения: замедляется производство протеинов, наблюдается дисбаланс в нейроэндокринной системе. После выхода из стрессового состояния концентрация глюкокортикостероидов в плазме крови падает, однако их избышек все же остается. Поэтому каждый новый стресс наносит организму непоправимый вред, т.к. концентрация глюкокортикостероидов постепенно увеличивается. Известна по крайней мере одна причина, по которой концентрация глюкокортикостероидов в крови не приводится в норму центральной нервной системой. Две трети всех глюкокортикостероидов в крови прикреплены к особым клеткам крови – сывороточным альбуминам. Некоторые из этих связанных corpusculi не могут попасть в го-

ловной мозг из-за гематоэнцефалического барьера. Таким образом, мозг не получает достоверных данных о количестве глюкокортикостероидов в плазме крови, поэтому из крови выводится только «видимая» часть этих гормонов. Снижение запаса нейромедиаторов и одновременный рост концентрации глюкокортикостероидов приводят к возникновению и развитию патологий, характерных для пожилого и старческого возраста. С годами в центральной нервной системе падает концентрация всех нейромедиаторов, а наибольший дефицит наблюдается в количестве катехоламинов. От этих физиологически активных веществ зависит психоэмоциональная стабильность, мотивированность, возможность мобилизации всех сил организма. Поэтому на фоне дефицита катехоламинов возникает так называемая «депрессия пожилых». Она проявляется через хронически подавленное состояние и пессимистичный настрой. Все физиологические показатели постепенно снижаются. Скорость мышления падает, появляется хронический недостаток сил и отсутствие мотивации. Всё это со временем приводит к старческой депрессии. Рост концентрации глюкокортикостероидов в крови приводит к росту интенсивности катаболизма в организме и к его преобладанию над анаболическими процессами. По этой причине у человека постепенно распадается мышечная ткань. Триглицериды – наоборот, накапливаются более интенсивно, чем раньше. Под действием глюкокортикостероидов триглицериды распределяются в подкожном пространстве несимметрично. Как правило, жир сосредотачивается на щеках, в области брюшины и на бёдрах. Такая локализация жира обусловлена обилием в этих местах инсулиновых рецепторов. Инсулин является гормоном, открывающим клетки жировой ткани для проникновения в них питательных веществ. Поэтому в организме людей старческого возраста наблюдается довольно странное явление – жировая ткань потребляет большее количество биологически значимых веществ, нежели другие, физиологически более важные ткани. Нервная и мышечная ткани могут быть истощены до предела, но в то же время жировые клетки будут насыщены всеми необходимыми веществами в полной мере. Еще один естественный для старческого возраста патологический процесс – рост концентрации глюкозы в крови (инсулиннезависимый диабет). Диабет развивается в связи с тем, что в течение жизни глюкокортикостероиды скапливают в печени ферменты, запускающие процесс глюконеогенеза. Эти ферменты трансформируют протеины и триглицериды в углеводы. При интенсивном стрессовом состоянии процесс образования глюкозы в печени и в почках обеспечивает организм «быстрой энергией» в целях мгновенной адаптации к неблагоприятным условиям. Однако вне стрессового состояния чрезмерно интенсивный процесс глюконеогенеза приводит к истощению мышц, к ожирению и росту концентрации глюкозы в крови. В прошлом ученые выяснили, что избыточная концентрация глюкокортикостероидов в крови приводит к катаболизму мышц. Позже ученые пришли к выводу, что катаболические процессы запускаются во всех тканях, кроме печени. В печени же образование протеинов ускоряется. Затем было установлено, что в печени образуются только ферменты, участвующие в синтезе глюкозы. Остальные же белковые структуры печени распадаются в

пользу процесса глюконеогенеза. Накопление жировых клеток происходит из-за роста концентрации глюкозы в крови. При увеличении количества глюкозы в плазме крови организм повышает производство гормона инсулина. Этого инсулина хватает для усвоения глюкозы, однако его количество избыточно для обмена жиров. В результате избытка инсулина в организме скапливается лишний жир. Кроме всего прочего, избыточные глюкокортикостероиды в крови приводят к застою воды и соли в организме. В результате развивается отёчность. Иногда такие застои приводят к артериальной гипертензии. Небольшая концентрация глюкокортикостероидов в крови благотворно влияет на иммунную систему, но их избыток ослабляет защитные механизмы организма. Это происходит из-за того, что глюкокортикостероиды запускают процессы метаболического распада в органах иммунитета. Катаболизм белков невысокой интенсивности, происходящий в органах иммунной системы, провоцирует рост концентрации иммуноглобулинов в плазме крови. Однако со временем иммунная система ослабевает до такой степени, что рано или поздно человек заболевает раком. Если процесс отложения холестериновых бляшек в кровеносной системе человека протекает интенсивнее всех остальных старческих патологических процессов, то причиной смерти человека становятся болезни сердечно-сосудистой системы. Если же процесс засорения кровеносной системы происходит крайне медленно (в силу генетического фактора или по другим причинам), человек как правило доживает до возраста долгожительства, а в этом возрасте вероятность развития рака крайне высока. Примечательно обстоятельство, что у людей, генетически склонных к раковым заболеваниям, уровень холестерина в крови невысок. Поэтому они практически не страдают от сосудистых заболеваний. Истинно и обратное утверждение: люди, генетически склонные к атеросклеротическим процессам, значительно реже заболевают раковыми патологиями. Однако это связано не только с тем, что смерть от сердечно-сосудистых заболеваний происходит раньше, чем повышается риск заболевания раком. Существует гипотеза, что предрасположенность к онкологическим заболеваниям возникает в связи с сосредоточением холестерина в тканях, а предрасположенность к сердечно-сосудистым заболеваниям – в связи с отложением холестерина в интима сосудов. Одним словом, нельзя трактовать какой-либо показатель как полностью положительный, или полностью отрицательный. Иногда повышенная концентрация холестерина в крови объясняется его неспособностью проникать сквозь сосуды. Также низкий уровень холестерина не всегда является оптимистичным показателем - это может объясняться тем, что весь холестерин из плазмы крови проникает в сосудистую стенку. Поэтому в последние годы разрабатываются новые, более эффективные методы определения количества и локализации холестерина в организме. Израсходование фонда нейромедиаторов в нейронах в течение жизни, и сопутствующий рост концентрации глюкокортикостероидов в крови называется «избыточной адаптацией». Избыточная адаптация – это патологическое следствие стрессов, испытанных человеком за всю жизнь. Организм входит в состояние непрерывного стресса. Избыточная адаптация – один из главных факторов ста-

рения человека. Так как при избыточной адаптации развивается ожирение, в плазме крови растет количество свободных жирных кислот. Свободные жирные кислоты образуются при расщеплении триглицеридов. С годами концентрация их в крови непрерывно увеличивается. Это обусловлено как ростом концентрации глюкокортикостероидов, так и дефицитом нейромедиаторов. Высокая концентрация свободных жирных кислот в крови обуславливает их расщепление посредством кислородосодержащих свободных радикалов с высвобождением крайне опасных, ядовитых веществ. Этот процесс способствует отложению холестерина на стенках сосудов, т.к. без участия свободных радикалов холестерин не может связаться с липидной атеросклеротической бляшкой. Помимо этого, свободные жирные кислоты способствуют выработке холестерина и росту его концентрации в плазме крови. Все эти патологические процессы можно минимизировать, если вести здоровый образ жизни, придерживаться сбалансированной системы питания и переживать в течение жизни как можно больше положительных эмоций [4].

Литература:

1. Селье Г. Стресс без дистресса. 1982. 49 с.
2. Овсянников В.Г. Патологическая Физиология. Часть I. 2014. 388 с.
3. Селье Г. Стресс жизни. Стресс и старение. [Электрон.ресурс]. Режим доступа: <http://www.antistress-spb.ru/statja.php?item=7>
4. Стресс как причина старения. [Электрон.ресурс]. Режим доступа: <http://www.tiensmed.ru/news/stress-prichina-starenia-1.html>

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА НАСЛЕДСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В СПОРТЕ И КРИМИНАЛИСТИКЕ

Стадник К.В., Ванян Г.Е.

ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России,
кафедра общей и клинической биохимии № 2

Аннотация. Процесс развития медицины и общества приводит к относительному возрастанию доли генетически обусловленной патологии в заболеваемости, смертности, социальной инвалидизации. Доказана существенная роль наследственной предрасположенности в возникновении таких заболеваний как: ишемическая болезнь сердца, бронхиальная астма, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки и т.д. Понимание молекулярных механизмов патогенеза наследственных болезней и высокие медицинские технологии обеспечивают успешное лечение, а также профилактику наследственных болезней при их своевременной диагностике [1].

Наследственные заболевания – заболевания, возникновение и развитие которых связано с дефектами в наследственном аппарате клеток, передаваясь с гаметам родителей потомству, они зачастую вызывают серьезные нарушения жизнедеятельности организма и являются причинами патологий.

Различают три вида наследственных заболеваний:

1. Моногенные наследственные заболевания: наследуются в соответствии с законом Менделя и обусловлены мутацией одного гена. К моногенным наследственным заболеваниям относят наследственные нарушения обмена веществ, нейросенсорную тугоухость и т.д.

2. Полигенные наследственные заболевания: наследуются более сложно. К полигенным наследственным заболеваниям относят рак, шизофрению, ишемическую болезнь сердца, эпилепсию и т.д.

3. Хромосомные аберрации: характеризуются изменением числа и структуры хромосом. К хромосомным болезням относят синдром Дауна, синдром «кошачьего крика» и т.д.

Генетическая диагностика ставит перед собой задачи по расшифровке генетически наследуемой и передаваемой информации с хромосом, генов, геномов и иных молекулярных носителей, а также поиска и обнаружения деформированных, «дефектных» участков генетического кода человека [2].

В современной медицине применяются следующие методы диагностики наследственных заболеваний:

- молекулярно-генетическая диагностика наследственных заболеваний – позволяет выявить наследственные заболевания на уровне ДНК;
- биохимическая диагностика наследственных заболеваний – с помощью современных методов биохимии проверяют наследственную предрасположенность к болезням, связанным с обменом веществ;
- иммуногенетическая диагностика наследственных заболеваний – позволяет выявить наследственный иммунодефицит, оценить совместимость матери и плода;
- цитологическая диагностика наследственных заболеваний – необходима для выявления наследственных кожных заболеваний;
- метод сцепления генов – когда невозможно провести прямую диагностику, с его помощью выясняется, унаследовали ли будущий ребенок мутантный ген [3].

Генетическая диагностика наследственных заболеваний нашла широкое применение в криминалистике. Одним из самых новых и точных методов биохимической диагностики является полимеразная цепная реакция (ПЦР).

ПЦР используют для сравнения так называемых «генетических отпечатков пальцев». Необходим образец генетического материала с места преступления, это может быть кровь, слюна, волосы, сперма, который и будут сравнивать с генетическим материалом подозреваемого. Достаточно совсем малого количества ДНК, теоретически – одной копии. ДНК расщепляют на фрагменты, затем амплифицируют с помощью ПЦР. Фрагменты разделяют с помощью электрофореза ДНК. Полученную картину расположения полос ДНК и называют генетическим отпечатком пальцев. ПЦР используется, когда количество ДНК недостаточно или ДНК слишком разрушена для снятия отпечатков ДНК. К тому же снятие отпечатков ДНК требует относительно длинных нитей ДНК. ПЦР наиболее полезна для участков ДНК с высокой индивидуальной изменчивостью: если два образца совпадают в нескольких

зонах с высокой изменчивостью, то они, вероятно, принадлежат одному и тому же человеку. Анализ ПЦР призван определить присутствие или отсутствие определенных последовательностей [4].

Также велик вклад генетической диагностики наследственных заболеваний в отрасли спорта. К настоящему времени определены гены, оказывающие существенное влияние на состояние опорно-двигательного аппарата и на такие физические качества человека, как выносливость, скорость, сила, способность к восстановлению после физических нагрузок. Исследуя генотип ребенка можно выявить его будущие способности в любом возрасте, что позволяет существенно улучшить отбор и профилизацию спортсменов, поскольку обычные тесты не всегда могут корректно определить, в каком виде спорта человек может достигнуть наилучших результатов.

Информация о генетических маркерах, использование которых позволит выявить спортивные задатки, как и сведения о многих других научных достижениях, нацеленных на новые перспективы в большом спорте, относятся к категории ДСП – для служебного пользования. Новые технологии подготовки спортсменов на основе выявления генетической предрасположенности к выполнению физических нагрузок может затрагивать национальные интересы стран, разрабатывающих такие технологии. Поэтому необходимо формировать собственный банк ДНК спортсменов и проводить свои молекулярно-генетические исследования. Эта работа нужна и потому, что существуют этнические особенности в распределении вариантов генов в популяциях. Результаты, полученные для афроамериканцев, могут не в полной мере совпадать с данными распределения генотипов среди европейцев или жителей Азии. Другой, более значимой причиной, безусловно, является сложность понимания функционирования генома человека. Несмотря на успехи реализации проекта «Геном человека», функция и роль большей части генов остается неизвестной. Кроме того, необходимо убедиться в статистической достоверности присутствия фаворитных аллелей в геноме спортсменов относительно контрольной выборки. Для этого нужно исследовать гены не 2-5 чемпионов, а нескольких сотен элитных спортсменов. Нежелательный аллель одного гена может быть компенсирован другими генами за счет изменения путей метаболизма. Следовательно, чем больше генов будет включено в анализ при отборе спортсменов, тем более достоверным будет результат.

Генетическое тестирование необходимо еще и потому, что оно позволяет сохранить здоровье атлета при интенсивных физических нагрузках. Не секрет, что большой спорт часто чреват негативными последствиями для организма человека: у футболистов и хоккеистов нередки тромбозы вен на ногах, у боксеров – травмы головного мозга, не исключено развитие у спортсменов гипертрофии сердца и даже синдрома внезапной смерти. С помощью ДНК-тестирования можно не только определить, насколько человек способен к высоким спортивным достижениям, но и одновременно выяснить предрасположенность к сердечно-сосудистым заболеваниям и другим патологиям, возникающим при длительных физических нагрузках. Соответственно, подход к выбору оптимального вида спорта и к построению тренировочного

процесса должен быть строго индивидуальным.

Использование ДНК-технологий будет служить научной основой не только для выбора вида спорта, но и построения индивидуальных компьютерных программ многолетней подготовки спортсменов начиная с детско-юношеских школ. Таким образом, исследования в области молекулярной генетики вносят существенный вклад в развитие здравоохранения, спорта, криминалистики, позволяя поднять их на новый, более высокий уровень [5].

Литература:

1. Бочков Н.П. Клиническая генетика: учебник. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2002. 448 с.
2. Албертс Б., Брей Д., Льюис Дж., Рэфф М., Робертс К., Уотсон Дж. Молекулярная биология клетки: В 3-х т. М.: «Мир», 1993. Т. 2. 539 с.
3. Глик Б., Пастернак Дж. Молекулярная биотехнология. Принципы и применение. Пер. с англ. М.: Мир, 2002. 589 с.
4. Справочник для правоохранительных органов и судов по вопросам назначения судебных экспертиз в Центре судебной экспертизы Министерства юстиции Республики Казахстан. Астана, 2011. 289 с.
5. Атрошко И. Наука и инновации <http://innosfera.org/>

ТРАНСГЕННЫЕ МЫШИ И ОСОБЕННОСТИ ИХ СТАРЕНИЯ

Сурmeneва А.В., Ваян Г.Е.

ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России,
кафедра общей и клинической биохимии № 2

Трансгенный организм – живой организм, в геном которого искусственно введен ген, который не может быть приобретен при естественном скрещивании. Трансгенные мыши выступают как биологическая модель для исследования генома человека. Ген вводится в геном хозяина в форме так называемой «генетической конструкции» — последовательности ДНК, несущей участок, кодирующий белок и регуляторные элементы (промотор, энхансер и пр.).

Создание трансгенных организмов используют:

- 1) в научном эксперименте для развития технологии создания трансгенных организмов, для изучения роли определенных генов и белков, для изучения многих биологических процессов; огромное значение в научном эксперименте получили трансгенные организмы с маркерными генами (продукты этих генов с легкостью определяются приборами, например зелёный флуоресцентный белок, визуализируют с помощью микроскопа, так легко можно определить происхождение клеток, их судьбу в организме и т.д.);
- 2) в сельском хозяйстве для получения новых сортов растений и пород животных;
- 3) в биотехнологическом производстве плазмид, белков и др.;

4) с помощью трансгенных мышей моделируют заболевания человека на мышах при доминантно-негативных мутациях или мутациях, изменяющих функцию, например, несовершенный остеогенез и спиноцеребеллярную дегенерацию.

5) Трансгенных животных с введенными вирусными или клеточными онкогенами используют для изучения канцерогенеза. Например, тканеспецифичный цис-элемент, сцепленный с геном большого Т-антигена вируса SV40, вызывает канцерогенез в некоторых типах клеток. Аналогично цис-элемент можно соединить с геном токсина и добиться избирательного поражения клеток. Так, введение мышам гена дифтерийного токсина, соединенного с цис-элементами гена инсулина, позволяет получить мышей, у которых отсутствуют бета-клетки поджелудочной железы.

Мутации у мышей можно индуцировать, например, с помощью нитрозоэтилмочевины. Поскольку встраивание чужеродной ДНК – в значительной мере случайное событие, такие вставки иногда нарушают целостность нормальных генов мыши.

Методика изменения генома мышей

Трансгенных мышей получают путем введения клонированного гена в оплодотворенную мышиную яйцеклетку. Затем яйцеклетки вводятся псевдобеременной мыши. Уровень успешности этой методики относительно невысок, трансген экспрессируют 10-30 потомства. Поскольку трансген внедряется как в соматические, так и в половые клетки, он передается потомству как менделевский признак. Конструируя трансген с заданным промотором, можно контролировать экспрессию генов. Например, некоторые промоторы работают только в определенных тканях (в частности, инсулиновый промотор работает только в поджелудочной железе). Другие промоторы начинают работать в ответ на биохимические сигналы, которые в некоторых случаях могут быть введены в качестве пищевой добавки (например, металлотиониновый промотор начинает работать в ответ на цинк, который можно добавлять в питьевую воду). Трансгенные мыши использовались для изучения генов, которые обычно не экспрессируются *in vivo* (например, онкогены). Также с помощью трансгенов изучалось действие отдельных молекул иммуноглобулинов, Т-клеточных рецепторов, молекул МНС I и II классов и цитокинов. Были выведены трансгенные мыши, у которых весь мышиный иммуноглобулиновый локус был замещен генами иммуноглобулинов человека. Такая модель используется для выработки «человеческих» антител у мышей. Необходимо отметить, что недостатком трансгенного метода является то, что трансген встраивается в геном случайным образом. Это ограничение вместе с тем фактом, что экспрессия трансгена в большом количестве в разных тканях не физиологична, обязывает исследователей очень тщательно интерпретировать результаты, полученные на трансгенных мышах.

Близко по значению к термину «трансгенный организм» стоит термин «Генетически модифицированный организм», но это понятие шире и включает в себя не только трансгенные организмы, но и организмы с любыми иными изменениями генома.

Трансгенные животные особенно важны для изучения цис-элементов, которые контролируют тканевую специфичность и онтогенетические особенности экспрессии генов. Предполагаемые цис-элементы соединяют с геном-репортером, который кодирует легко выявляемый продукт. С помощью этого подхода показано, что высокую тканевую специфичность экспрессии гена инсулина и гена эластазы обеспечивают короткие последовательности ДНК, а экспрессию генов глобина контролируют более сложные и более удаленные от этих генов регуляторные последовательности.

Первые эксперименты с модификацией генов мышей

В 1981 году Константины и Лэси – учёные из Оксфорда провели инъекцию в яйцеклетки мыши фрагменты хромосомной ДНК кролика длиной 19 килобаз. Эти фрагменты содержали ген β -глобина кролика. Яйцеклетки культивировали до стадии бластоцисты и имплантировали в матку. У 24 мышей, родившихся в результате развития имплантированных яйцеклеток, проведены частичная гепатэктомия. Анализ ДНК из клеток печени показал, что у 9 мышей встречается от 1 до 20 копий на клетку гена β -глобина. После спаривания 4 трансформированных самцов с нормальными самками получили потомство из 18 животных. 6 из них также имели ген β -глобина. Установлено, что интеграция гена в клетки млекопитающих происходит случайным образом и не связана с конкретными областями хромосомы. Ген нестабилен, может быть утрачен или стать неактивным. Вместе с геном необходимо вводить регуляторные последовательности.

Исследование клеточного старения на трансгенных мышах

Ученые клиники Майо (Рочестер, штат Миннесота), работающие под руководством доктора Яна ванДойрзена (Jan M. vanDeursen), предложили решить эту проблему путем использования мутантных мышей, для организма которых характерен аномально низкий уровень белка BubR1, необходимого для нормального деления клеток. У таких мышей происходит преждевременное разделение сестринских хромосом при митозе, что приводит к преждевременному старению организма, проявляющемуся множеством изменений в различных органах и тканях. Это, а также тот факт, что по мере естественного старения организма многие ткани мышей демонстрируют значительное снижение экспрессии белка p16, указывает на возможную роль гена BubR1 в процессах естественного старения. В экспериментах на мышах авторы продемонстрировали, что в ответ на недостаток белка BubR1 в определенных тканях повышается экспрессия белковых продуктов p16 и p19. В тоже время, эксперименты на дополнительно модифицированных животных, не имеющих одного из генов (p16 или p19), показали, что белок p16 является эффектором физиологического старения клеток и старения всего организма, а белок p19 подавляет эти процессы.

На основе полученных данных исследователи утверждают, что клеточный стресс, связанный с недостаточностью белка BubR1, вызывает повышение уровня белка p16 и усугубляет симптомы преждевременного старения, что свидетельствует об участии BubR1 в процессах естественного старения. Интересен тот факт, что в жировой и мышечной тканях, особенно подвер-

женных p16-ассоциированному старению при низких уровнях BubR1, в отсутствие p16 наблюдается повышенное количество делящихся клеток и низкая экспрессия белков-маркеров физиологического старения. Это наблюдение указывает на то, что роль p16 в процессах старения обусловлена накоплением неспособных к делению клеток.

Жизнь не стоит на месте. Ещё 70 лет назад кто бы мог предположить, что учёные смогут исследовать старение человека на такой модели генома, как обыкновенная мышь? Вполне возможно, что в ближайшем будущем именно с помощью генной инженерии животных мы найдём ключ к разгадке тайны старения человека и сможем практически "повернуть время вспять".

Литература:

1. Гольдман И. Л., Разин С. В., Эрнст Л. К., Кадулин С. Г., Гращук М. А. Молекулярно-биологические аспекты проблемы позиционно-независимой экспрессии чужеродных генов в клетках трансгенных животных / Биотехнология. 1994. № 2.
2. Трансгенные организмы / [Электрон.ресурс] Режим доступа: https://ru.wikipedia.org/Трансгенный_организм/
3. Попов Л. С., Языков А. А. Трансгенные животные как модели для изучения репродукции эмбрионального развития и заболеваний человека / Успехи современной биологии. 1999. Т 119. № 1. С. 30-41.
4. Генетически модифицированные мыши в изучении сердечно-сосудистых заболеваний / Сайт MedUniver.com [Электрон.ресурс] Режим доступа: <http://meduniver.com/Medical/cardiologia/1365.html>
5. Генетическая инженерия млекопитающих / Генетическая инженерия / [Электрон.ресурс] Режим доступа: http://www.biotechnolog.ru/ge/ge11_4.htm
6. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения / В.Н. Анисимов. СПб: Наука, 2003. 468с.
7. Биотехнологический центр трансгенеза в фарминдустрии / Трансгенфарм / [Электрон.ресурс] Режим доступа: <http://www.transgen.ru/mouse.html/>
8. Трансгенные и мутантные мыши [Электрон.ресурс] Режим доступа: <http://humbio.ru/humbio/har/005fff58.htm>
9. Старение трансгенных животных [Электрон.ресурс] Режим доступа: <http://chem21.info/info/200241/>

ПРОБЛЕМА ДОПИНГА В СПОРТЕ

Тарасенко А.А., Ванян Г.Е.
ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России,
кафедра общей и клинической биохимии № 2

Аннотация. В статье приведены сведения о проблеме применения допингов в профессиональном спорте.

В современном мире проблема допинга набирает обороты, ведь использование запрещенных веществ, которые увеличивают силу, скорость, выносливость у спортсменов, с одной стороны, оказывают негативное влияние на здоровье человека, а с другой стороны, убивает идею честных соревнований, лежащую в основе спорта.

История применения стимулирующих веществ начинается с 776 года до н.э., тогда древние олимпийцы пили специальные настои трав в вине, принимали галлюциногены, семенники убитых животных, смешивали стрихнин с кодеином. К 1886 году спортсмены обладали широким арсеналом средств фармакологической поддержки и впервые был зафиксирован случай смерти из-за применения допинга. Под допингом стали понимать введение в организм человека любым путем вещества, чуждого этому организму, или какой-либо физиологической субстанции в ненормальном количестве, или введение какого-либо вещества неестественным путем, для того, чтобы искусственно и нечестным путем повысить результат спортсмена во время выступления в соревнованиях.

Первой международной федерацией, которая стала активно бороться с использованием допинга, оказалась Международная федерация легкой атлетики. В 1928 г. она запретила использование стимуляторов. Другие федерации последовали ее примеру, однако несовершенство методов контроля позволяло спортсменам обходить тестирование или искажать его результат. Позже, в 1965г. ввели пробы на допинг, которые активно стали использоваться с 1968г. на X зимних Олимпийских играх в Гренобле и на Играх XIX Олимпиады в Мехико. Медицинская комиссия Международного Олимпийского Комитета впервые осуществила широкий антидопинговый контроль, в ходе которого проверку на предмет выявления применения стимуляторов и наркотических веществ прошли более 750 спортсменов [1].

В данное время медицинская комиссия МОК также продолжает борьбу с применением допинга в спорте. Создан официальный список запрещенных веществ и методов, который должен ежегодно обновляться МОК, вступая в силу с 1 января каждого года. К запрещенным методам относят различные варианты кровяного допинга, а также физические, химические, фармакологические манипуляции, которые искажают показатели анализов. Запрещенные вещества делятся на следующие классы: А) стимуляторы; Б) наркотики; С) анаболические агенты; Д) диуретики; Е) пептидные гормоны, их аналоги и производные [2].

К классу «А» относятся вещества, активизирующие сердечно-сосудистую и дыхательную деятельность, что проявляется в увеличении сердечного выброса, расширении бронхов, повышении артериального давления. Препараты снимают чувство усталости, улучшают все виды психической и моторной деятельности. Их подразделяют на:

а) психостимулирующие средства (или психомоторные стимуляторы): фенамин, центедрин, (меридил), кофеин, сиднокарб, сиднофен; близкие к ним симпатомиметики: эфедрин и его производные, изадрин, беротек, салбутамол; некоторые ноотропы: натрия оксibuтиран, фенибут;

б) аналептики: коразол, кордиамин, бемеGRID;

в) препараты, возбуждающе и действующие преимущественно на спинной мозг: стрихнин [1].

Повышение функциональных возможностей спортсменов под влиянием стимуляторов происходит за счет блокады физиологических регуляторов, границ мобилизации функциональных резервов, что может привести к перенапряжению работы сердца, печени, почек, нарушению терморегуляции организма, гипертоническому кризису, кровоизлияниям, возникновению аритмии, что может поспособствовать причиной внезапной смерти [2].

В класс «Б» входят лекарственные вещества природного, полусинтетического и синтетического происхождения, воздействующие на центральную нервную систему и снижающие болевые ощущения настолько, что спортсмену не удастся распознать травму, способные вызывать сильную зависимость (наркоманию). К данному классу относятся вещества: бупренорфин, декстроморамид, диаморфин (героин), метадон, морфин, пентазоцин, петидин.

К классу «С» относятся анаболические стероиды, которые по структуре подобны мужским половым гормонам: андростендиол, болденон, кленбутерол, дростанолон, фенотерол, тестостерон и др. аналогичные препараты, повышающие мышечную силу, выносливость, быстро восстанавливают организм после тяжелейших физических нагрузок, ускоряют практически все биосинтетические процессы. Злоупотребление анаболическими стероидами приводит к заболеваниям сердечно-сосудистой деятельности, развитию атеросклероза, повышению АД, снижению содержания холестерина, липопротеинов высокой плотности, к нарушениям функции печени и психического состояния, в частности снижается контроль за поведенческими реакциями, проявляются психопатические реакции. К этому же классу относятся бета-2-агонисты: бамбутерол, кленбутерол, фенотерол, формотерол, репротерол, сальбутамол, салметерол, тербуталин, избыточное применение которых способно вызывать головные боли, гипертензию, нервозность, тремор, нарушение координации движений [2].

Класс «Д» представляют вещества, тормозящие в канальцах почек реабсорбцию воды и солей, увеличивающие их выведение с мочой; повышающие скорость образования мочи и, таким образом, уменьшающие содержание жидкости в тканях и серозных полостях. В спорте это используется для быстрой сгонки веса и маскировки использования других препаратов.

Диуретики – ацетазоламид, буметанид, хлорталидон, этакриновая кислота, фуросемид, гидрохлоротиазид, маннитол, мерсалил, спиронолактон, триамтерен. Избыток приводит к концентрации мочевой кислоты в крови, нарушение баланса ионов влечет за собой аритмию, мышечную слабость, спазмы в скелетных мышцах, увеличение уровня глюкозы в крови, сердечной недостаточности, отеку легких [3].

К классу «Е» относятся пептидные гормоны, миметики и аналоги. То есть, лекарственные вещества, похожие на естественные, синтезируемые в организме – гормоны, медиаторы, которые в свою очередь включают:

А) Эритропоэтин (ЕПО) – гликопептидный гормон, ускоряет конверта-

цию ретикулоцитов в полноценные эритроциты. Благодаря повышению содержания в крови эритроцитов, увеличивается количество кислорода, содержащегося в крови, что существенно улучшает питание тканей, и как следствие, общую выносливость организма [4]. Имеет также неблагоприятные явления: повышенное артериальное давление, сердечный приступ, инсульт.

Б) Гормон роста (HGH) – пептидный гормон передней доли гипофиза, который применяется в спорте для формирования мышечного рельефа мышц, вызывает рост костей, уменьшает жировую прослойку, повышает уровень глюкозы в крови. При высокой концентрации в крови, отмечается «туннельный синдром», нарушение функций щитовидной железы, гипергликемия, гипертрофия сердца и других органов, артриты, повышение артериального давления [1].

В) Инсулин: использование его разрешено только для спортсменов, у которых имеется письменное подтверждение диагноза о «инсулинзависимом диабете» [5]. Применяют в спорте для снижения уровня глюкозы в крови, способствует секреции соматотропина, что вызывает усиление анаболических и антикатаболических процессов. При употреблении в больших количествах способен вызывать учащение сердцебиения, мышечную дрожь, головокружение, обморок, неуравновешенное психическое поведение и даже смерть (смертельная доза инсулина более 100 ЕД).

Нужно понимать, что профессиональный спорт, это колоссальные нагрузки на пределе своих возможностей, и если спортсмен идет на применение допинга, то происходят неконтролируемые повреждения в организме человека.

Литература:

1. Гончакова Н.А., Гудивок Я.С., Гудина Л.М. [и др.]; под общей ред. С.А. Олейника, Л.М. Гуниной, Р.Д. Сейфуллы / Фармакология спорта. К.: Олимпийская литература, 2010. 642 с.
2. Платонов В.Н. Система подготовки спортсменов в олимпийском спорте. Общая теория и ее практические приложения: учебник тренера высшей квалификации. К.: Олимпийская литература, 2004. 807 с.
3. Диуретики [Электрон.ресурс]. Режим доступа: <http://diuretiki.ru/>
4. Эритропоэтин в спорте [Электрон.ресурс]. Режим доступа: <http://tutknow.ru/sportivnoe-pitanie/1859-eritropoetin-v-sporte.html>
5. Список запрещенных допинг препаратов. [Электрон.ресурс]. Режим доступа: <http://sportzal.com/post/2321/>

БИОХИМИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ ПИТАНИЯ ПРИ ЗАНЯТИЯХ СПОРТОМ

Халибекова М.С., Точиев Д.Б., Ванян Г.Е.

ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России,
кафедра общей и клинической биохимии № 2

В современном спорте одним из важнейших компонентов для достижения желаемого результата и обеспечения восстановления и повышения физической работоспособности спортсменов является рациональное сбалансированное питание.

Пищевой рацион спортсмена должен составляться с учетом общих гигиенических положений, а также особенностей вида спорта, пола, возраста спортсмена, массы его тела, этапов подготовки, климатогеографических условий и др. При составлении пищевых рационов необходимо, прежде всего, учитывать характер и объем тренировочных и соревновательных нагрузок [4].

Организм спортсмена нужно снабжать необходимым количеством энергии, соответствующим ее расходованию в процессе тренировок. При этом нужно обязательно помнить, что тренировочная и соревновательная деятельность представителей различных видов спорта связана с различными энерготратами. Например, расход энергии у тяжелоатлетов может достигать 16748-18840 кДж (4000—4500 ккал), пловцов – 20900-22993 кДж (5000-5500 ккал) и т.д. Так как пища усваивается не полностью, калорийность потребляемых продуктов должна приблизительно на 8-15% превышать его энерготраты [3].

Энергия образуется в результате усвоения продуктов питания, которые можно разделить на 6 классов питательных веществ, каждое из которых выполняет особую функцию в нашем организме: Углеводы. Жиры (липиды). Белки. Витамины. Минеральные вещества. Вода [2].

Углеводы – основной источник энергии для организма, содержание которых в пищевом рационе спортсменов обычно составляет от 60 до 70% от общего количества энергии, поставляемой в организм с пищей. Обычно в мышцах и печени содержится избыток углеводов в форме гликогена. Именно поэтому потребление углеводов непосредственно влияет на содержание гликогена в мышцах и, следовательно, на способность спортсмена выступать в видах спорта, требующих проявления выносливости. Основными источниками углеводов являются фрукты, овощи, молоко, злаки и сладости [1].

Жиры являются вторым по значимости, после углеводов, источником энергии в организме. На их долю приходится от 20 до 30% общего количества потребляемой энергии. Запасы гликогена в мышцах и печени ограничены, поэтому использование жиров для образования энергии может отсрочить наступление изнеможения. Они также участвуют в таких немаловажных процессах, как абсорбция жирорастворимых витаминов, синтез гормонов, производство незаменимых жирных кислот, оказывают терморегулирующий и изолирующий эффекты. В организме человека липиды в основном представлены триглицеридами, состоящими из трех молекул жирных кислот и одной молекулы глицерина. Триглицериды – наиболее концентрированный источник энергии [2].

На долю белков в пищевом рационе спортсменов обычно приходится не более чем 10–15% энергии, получаемой из пищи. Но основное назначение белков не сводится к удовлетворению энергетических потребностей. Белки –

это основной строительный материал в организме, необходимый для роста и поддержания структурной целостности активно функционирующих органов и тканей. Белки также необходимы для построения пищеварительных ферментов, они участвуют в образовании антител в системе иммунной защиты организма. Пищевой источник белков – мясо, рыба, яйца, птица и молоко. Для спортсменов использование в рационе повседневного питания аминокислотных смесей особенно важно, так как образование специфических структурных и ферментных белков обуславливает достигаемый тренировочный эффект нагрузки [1].

Витамины – группа органических соединений, которые обеспечивают развитие организма и поддержание здоровья. Необходимость использования витаминов при фармакологическом обеспечении двигательной активности обусловлена их каталитической активностью, причем биокаталитическая активность принадлежит не самим витаминам, а коферментам – продуктам их биотрансформации, которые в организме, соединяясь с белковыми молекулами, образуют ферменты, являющиеся катализаторами биохимических реакций обменных процессов.

При чрезмерных тренировочных нагрузках на каждую дополнительную энергозатрату в 1000 ккал потребность в витаминах возрастает на 33%. При длительной работе в аэробном режиме значительно возрастает потребность в витаминах группы В и С. При тренировке, связанной с накоплением мышечной массы, требуется больше витамина В₁₂ [1].

Роль основных витаминов для стимуляции адаптационных реакций в процессе тренировочной и соревновательной деятельности:

Тиамин (В₁) – регуляция функций нервной системы, кровообращения и пищеварения, стимуляция обменных процессов - клеточного дыхания, обмена молочной и пировиноградной кислот, ресинтеза АТФ.

Рибофлавин (В₂) – участие в окислении углеводов, усвоении и синтезе белков и жиров, регуляция возбудимости нервной системы, клеточного дыхания, энергетического обмена.

Никотиновая кислота (РР) – регуляция клеточного дыхания и энергетического обмена, снижение содержания глюкозы в крови, увеличение запасов гликогена в печени, участие в обмене пировиноградной кислоты, усиление процессов торможения в коре большого мозга.

Пиридоксин (В₆) – выделение энергии из углеводов, стимуляция функции кроветворных органов, участие в синтезе сложных белков.

Фолиевая кислота (В₉) – обеспечение процессов кроветворения, участие в синтезе белка, обмене нуклеиновых кислот, использование организмом глутаминовой кислоты.

Цианокобаламин (В₁₂) – поддержание и стимуляция кроветворения, регуляция синтеза белка, стимуляция выделения энергии из углеводов.

Пангамовая кислота (В₁₅) – активизация утилизации кислорода, повышение устойчивости к гипоксии, снижение мышечной утомляемости, сохранение высокого уровня креатинфосфата, экономия расходования гликогена.

Аскорбиновая кислота (С) – стимуляция углеводного обмена и окисли-

тельно-восстановительных процессов, уменьшение проницаемости капилляров, стимуляция эритропоэза.

Ретинол (А) – ускорение окислительно-восстановительных процессов, повышение содержания гликогена в печени, скелетных мышцах и миокарде [3].

Минеральные вещества являются жизненно важными компонентами пищи человека, необходимыми для построения химических структур живых тканей и осуществления биохимических и физиологических процессов, лежащих в основе жизнедеятельности организма. В состав тканей организма входит большое количество минеральных элементов, которые подразделяются на макроэлементы (кальций, фосфор, калий, натрий, железо, магний, хлор и сера) и микроэлементы (цинк, медь, хром, марганец, кобальт, фтор, никель и др).

Роль основных минеральных веществ для тренировочной и соревновательной деятельности спортсменов высокой квалификации:

1. Натрий – регуляция кислотно-основного состояния, поддержание оптимальной возбудимости нервной и мышечной ткани.
2. Калий – регуляция внутриклеточного осмотического давления, утилизация гликогена, повышение тонуса мышц.
3. Кальций – сокращение мышц, расщепление гликогена.
4. Магний – метаболизм глюкозы в мышечных клетках.
5. Фосфор – образование АТФ, выделение кислорода из эритроцитов.
6. Железо – транспорт кислорода эритроцитами, использование кислорода мышечными клетками [3].

Спортсмены также должны помнить о важности восполнения запасов воды, теряемых организмом в процессе выполнения упражнений. Вода необходима для жизнедеятельности организма и составляет около 80% массы взрослого человека, она играет ключевую роль в переносе питательных веществ к тканям и органам, в поддержании объема крови и регуляции температуры тела. Для восполнения потерь воды необходимо пить около двух литров ежедневно.

Практические рекомендации спортсменам по потреблению жидкости:

- За два часа до тренировочного занятия или соревнования следует выпить 500 мл жидкости, так как организм должен быть насыщен водой перед нагрузкой.
- Во время двигательной активности рекомендуется каждые 15-20 минут потреблять 150-300 мл жидкости, так как интенсивность абсорбции жидкости во время физических нагрузок колеблется в пределах 10-15 мл на 1 кг массы тела за 1 час.
- Выполнение физических нагрузок в условиях высокой температуры или влажности воздуха требует потребления большего, чем обычно, количества жидкости [1].

Таким образом, именно полноценное и адекватное питание является важнейшим компонентом медико-биологического обеспечения тренировочного процесса и соревновательной деятельности.

Литература:

1. Гончакова Н.А., Гудивок Я.С., Гудина Л.М. [и др.]; под общей ред. С.А. Олейника, Л.М. Гуниной, Р.Д. Сейфуллы / Фармакология спорта. К.: Олимпийская литература, 2010. С. 41-57.
2. Джек Уилмор и Дэвид Костилл. Физиология спорта и двигательной активности // Олимпийская литература, 1997. С. 321-340.
3. Платонов В.Н. Система подготовки спортсменов в олимпийском спорте. Общая теория и ее практические приложения / К.: Олимпийская литература, 2004. С. 705-719.
4. Пшендин П.И. Рациональное питание спортсменов. К.: Гиорд, 2000. - 30 с.

ПАТОЛОГИИ, СВЯЗАННЫЕ С НАРУШЕНИЕМ ОБМЕНА МАГНИЯ И МАРГАНЦА В ОРГАНИЗМЕ ЧЕЛОВЕКА

Саркисян А.Ф., Новикова М.А., Шестакова Т.Е.

Кафедра общей и клинической биохимии №2,
ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России

Биологически значимые химические элементы необходимы всем живым организмам для обеспечения нормальной жизнедеятельности, они принимают участие во всех биохимических процессах, и нарушение их функционирования приводит к возникновению ряда патологий. В данной работе мы рассмотрим процессы, протекающие с участием Mg и Mn, а также изучим патологические процессы, возникающие при изменении их концентраций.

Магний является одним из важных макроэлементов и по количеству занимает 4-е место среди катионов, присутствующих в организме. Суточная потребность для нормального здорового человека в магнии составляет 350 - 500 мг. Он выполняет в организме ряд важнейших функций. Магний является естественным антагонистом кальция. Физиологическая роль магния обусловлена тем, что он является кофактором ряда важнейших ферментов углеводно-фосфорного, энергетического и других ферментативных процессов. АТФ, являющийся химическим источником энергии, может вступать в процесс образования энергии только в форме магниевой соли. Благодаря изменениям внутриклеточной концентрации магния осуществляется клеточная биоэнергетика, митохондриальное дыхание. Он обладает антиспастическим и сосудорасширяющим действием, стимулирует моторику кишечника и желчеотделение, способствует выведению холестерина. На тканевом уровне магний служит необходимым компонентом в синтезе паратиреоидного гормона, участвует в регуляции продукции альдостерона, эстрогенов. Он способствует торможению сократительной активности гладких и поперечно-полосатых мышц за счет расслабления отдельных клеток путем блокады кальций-зависимого взаимодействия сократительных белков. Также, магний — обязательный участник синтеза всех нейропептидов в головном мозге. По некоторым данным, нейронная память, реализующаяся через потенциал-

зависимые N-метил-D-аспартат-чувствительные рецепторы, регулируется магнием.

В последние годы пристальное внимание исследователей в различных областях клинической медицины привлечено к проблеме дефицита магния и его роли в формировании различных патологических состояний.

В числе основных клинических состояний, связанных с «дефицитом магния», выделяют: метаболический синдром (МС), синдром хронической усталости, заболевания сердца (ИБС, ХСН, дилатационная кардиомиопатия), синдром дисплазии соединительной ткани (ДСТ), синдром удлиненного интервала Q–T, «синдром реперфузии», пролапс митрального клапана; бронхиальная астма, осложнения беременности и родов. Длительный дефицит магния – одно из условий для формирования сколиоза и остеохондроза позвоночника. Но если даже и возникает "магниевое голодание", до определенных пределов содержание Mg в крови не уменьшается, так как в кровь переводит Mg из основных его депо – костей и мышц. У женщин во время беременности увеличивается содержание Mg в крови, что, вероятно, также связано с переходом значительных количеств магния из тканей. Увеличение содержания магния в крови возможно при введении его парентерально в лечебных целях.

Марганец относится к группе жизненно необходимых (эссенциальных) микроэлементов. Благодаря нормальному содержанию марганца в организме происходит нормальный рост и самовосстановление костных хрящей, что предупреждает возникновение остеопороза и ревматоидного артрита.

Необходимо обратить внимание на влияние марганца в работе половых желез: улучшает подвижность сперматозоидов у мужчин, а женщинам помогает избавиться от бесплодия. Особенно выраженное действие марганец оказывает на инсулиновый обмен. Известно, что в организме больных сахарным диабетом марганца всегда наполовину меньше, чем ему требуется для поддержания способности нормально перерабатывать сахар, поэтому необходимо увеличить потребление марганца. Одна из важных ролей марганца – антиоксидант. В тканях мозга марганец является важнейшим кофактором к множеству ферментов, одним из которых является супероксиддисмутаза (СОД), фермент-"телохранитель", защищающий клетки организма от повреждающего действия избытка железа, которое может порождать большое количество свободных радикалов.

Гомеостаз марганца в организме преимущественно находится под контролем выделения этого элемента (с калом и мочой). Патология обмена марганца в организме проявляется чаще в виде его недостаточности, реже — в виде избытка.

Дефицит марганца – одно из распространенных отклонений в биоэлементном обмене современного человека. Это факт связан с повышенной психоэмоциональной нагрузкой на человека, за счет усиленного "расхода" марганца в центральной нервной системе. Отрицательный баланс марганца отмечают в следующих ситуациях: снижение его поступления с пищей; нарушение транспорта марганца в крови; уменьшение элиминации его в ткани; ускорение выведения марганца из организма. Клинические проявления де-

фицита марганца: скелетные аномалии (хондродистрофии, деформации трубчатых костей и позвоночника, дисплазии коленных суставов); задержка роста ногтей, волос; кожная сыпь, тошнота, рвота; снижение массы тела. При дефиците марганца человек быстро утомляется, часто ощущает слабость и головокружение; у него могут болеть мышцы, и появляется избыточный вес; у многих людей возникает аллергия, сахарный диабет; из нервных заболеваний - эпилепсия, рассеянный склероз, а также витилиго – серьёзное заболевание, связанное с нарушением иммунитета и имеющее психосоматические причины; дети плохо растут, выглядят истощёнными.

Воздействие этого металла в повышенных количествах переходит в отравляющее. Избыточное накопление марганца в организме сказывается, в первую очередь, на функционировании ЦНС, что позволяет отнести его к политропным ядам.

Таким образом, изучив биохимические процессы с участием Mg и Mn, а также биохимию патологий, связанных с их функционированием в организме человека, мы можем сделать выводы, что данные элементы по праву считаются одними из самых востребованных металлов в живой природе, так как они регулируют деятельность многих систем организма и предупреждают возникновение различных патологических состояний.

Литература:

1. Марри Р., Греннер Д., Родуэлл В. // Биохимия человека: в 2-х томах. 1993. 384 с.

2. Гончаренко А.В., Гончаренко М. С. Механизмы повреждающего действия токсических концентраций марганца на клеточном и субклеточном уровнях // Журнал Вестник Харьковского национального университета имени В. Н. Каразина. 2012. № 3. С.102

3. Нугайбекова Г.А., Берхеева З.М. Значение марганца в жизни человека // Казанский медицинский журнал. 2009. № 2. С.208.

ЗНАЧЕНИЕ ИНКРЕТИНОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА ВТОРОГО ТИПА

Недилько А.В., Шестакова Т.Е.

ФГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России
Кафедра общей и клинической биохимии № 2

На сегодняшний день борьба с сахарным диабетом (СД) является очень важной для общества проблемой, так как в мире до сих пор не существует идеального метода лечения этой болезни, а численность больных, по данным IDF (The International Diabetes Federation), с каждым годом становится все больше. Современная наука выявила новое направление в лечении сахарного диабета 2-го типа, основывающееся на использовании эффектов гормонов ЖКТ-инкретинов [1]. Свойства инкретинов и их действие на организм играют ключевую роль при СД 2-го типа и являются сегодня предметом деталь-

ного исследования ученых, поскольку в дальнейшем, терапия с помощью этих веществ может помочь людям, больным СД 2-го типа, остановить прогресс этого заболевания.

Цель исследования:

Изучить значение инкретинов в лечении сахарного диабета (СД) 2-го типа.

Задачи исследования:

1. Рассмотреть особенности строения инкретинов.
2. Изучить физиологическое значение инкретинов в организме.
3. Изучить современные методы регулирования секреции инкретинов.

Инкретины - это гормоны кишечника, синтез которых начинается сразу после приема пищи и которые являются стимуляторами секреции инсулина. Глюкозозависимый инсулиотропный полипептид (ГИП) и глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) являются самыми мощными из инкретинов. Первый состоит из 42 аминокислотных остатков и синтезируется К-клетками 12-перстной и тощей кишки, а второй из 30 аминокислот, синтезируется в основном L-клетками тонкой и толстой кишки. Основное физиологическое значение инкретинов в организме, это увеличение плазменного уровня инсулина вслед за приемом пищи, а этот процесс получил название “инкретинового эффекта”. Инкретины могут воздействовать как непосредственно на поджелудочную железу, тем самым увеличивая секрецию инсулина, так и на клеточном уровне, стимулируя биосинтез инсулина. У пациентов с СД 2-го инкретиновый эффект значительно меньше, чем у здоровых людей, вследствие уменьшения секреции инкретинов. Единственным пока что эффективным методом терапии СД 2-го типа и увеличения инкретинового эффекта является введение экзогенных инкретиновых гормонов, в частности ГПП-1, так как экзогенный ГИП не обладает инсулиотропным действием. При внутривенном введении ГПП-1 синтез инсулина увеличивается, а глюкагона снижается, что приводит к нормализации уровня гликемии в крови. Так же, наблюдалось торможение опорожнения желудка и снижении массы тела, вследствие уменьшения аппетита [2].

Таким образом, изучив и поняв действие инкретиновых гормонов на организм, мы бесспорно можем говорить об их значимости при лечении СД 2-го типа, и дальнейшем развитии лечения этой болезни с помощью инкретинов.

Литература:

1. Дедов И.И., Шестакова М.И., Сунцов Ю.И., Ягудина Р.И., Крысанов И.С., Куликов А.Ю., Арина Е.Е. Фармакоэкономическое моделирование отдаленных результатов лечения сахарного диабета 2 типа у пациентов, получающих современные аналоги инсулинов по сравнению с терапией пероральными сахароснижающими препаратами // Сахарный диабет. 2010. №1. - С. 102-110.
2. Мохорт Т.В. Инкретины и лечение сахарного диабета 2-го типа // Наука и инновации. 2011. № 5 (99). С. 13-16.

ВЛИЯНИЕ ФИТОПРЕПАРАТОВ НА ЛЕЧЕНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА ВТОРОГО ТИПА

Соболь В.С., Шестакова Т.Е.

ФГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России
Кафедра общей и клинической биохимии № 2

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) – одна из наиболее актуальных проблем современной эндокринологии. Частой причиной инвалидизации и смерти пациентов с сахарным диабетом 2-го типа являются заболевания сердечно-сосудистой системы. Более 50% больных СД2 умирают от осложнений атеросклероза. По данным Всемирной организации здравоохранения число людей больных СД в период с 1980-2014гг увеличилось со 108 миллионов до 422 миллионов человек, и по прогнозам к 2030 г. данное заболевание будет занимать 7 место среди причин смертности.

Цель работы: изучить роль фитотерапии в лечении сахарного диабета 2 типа.

Задачи работы:

- 1) установить актуальность данного заболевания по различным источникам литературы
- 2) рассмотреть пример воздействия экстракта крапивы и лопуха на лечение сахарного диабета
- 3) рассмотреть пример воздействия экстракта галеги лекарственной на лечение сахарного диабета
- 4) определить роль фитотерапии в лечении сахарного диабета 2-го типа

Одним из вспомогательных средств в лечении СД2 является фитотерапия, обладающая рядом достоинств. Лекарственные растения биологически близки к клеткам организма, легче усваиваются, имеют минимум побочных эффектов и совместимы практически со всеми лекарственными препаратами синтетического происхождения, оказывая антиоксидантное и сахароснижающее действие.

В литературе описано свыше 800 растений с противодиабетическим эффектом, но в клиническую практику вошли не многие препараты, в силу малоизученности механизмов действия продуктов лекарственных растений.

Сахароснижающий эффект установлен у продуктов крапивы двудомной, с большим содержанием различных витаминов, микроэлементов, муравьиной кислоты, а также у курильского чай с богатым химическим составом.

Экспериментально доказано, что при введении животным с моделью сахарного диабета экстракта крапивы и лопуха происходило уменьшение гликемии, концентрации гликированного гемоглобина и креатинина в крови, активность глюкозо-6- фосфатазы в печени, но увеличивалось количество белка в скелетных мышцах. Экстракт крапивы также препятствовал гиперурикемии и развитию белкового дефицита в печени, экстракт лопуха способствовал росту печеночной фракции гликогена. Независимо от пищевого ра-

циона экстракт крапивы повышал чувствительность к инсулину через 60 (120) мин после инъекции препарата этого гормона, экстракт лопуха – через 120 мин.

Опытным путем доказано, что экстракт галеги лекарственной при модели сахарного диабета типа 2 нормализовал содержание в крови триглицеридов, общего холестерина, липопротеинов, уменьшал степень гликирования липопротеинов высокой плотности, а также повышал содержание белка в липопротеинах высокой плотности.

Выводы:

- экстракты крапивы и лопуха оказывают при модели сахарного диабета сахароснижающее действие, препятствуют гликозилированию гемоглобина, восстанавливают чувствительность скелетных мышц к действию инсулина.

- экстракт галеги лекарственной оказывает противодиабетическое действие при экспериментальном сахарном диабете 2-го типа. Сахароснижающее действие обусловлено комплексом, в составе которого присутствуют гуаниды, флавоноиды и фенилкарбоновые кислоты.

- фитотерапия оказывает непосредственное воздействие на факторы, вызывающие сахарный диабет и значительно улучшает качество жизни больных, поэтому растительные экстракты перспективны в качестве средств для комплексной терапии сахарного диабета.

Литература:

1. Ахметов А.С. Вклад современных исследований в понимание природы сахарного диабета 2-го типа и перспективы лечения. М., 2013.
2. Чекина Н.А., Чукаев С.А., Николаев С.М. Сахарный диабет: возможности фармакотерапии с использованием средств растительного происхождения // Вестник Бурятского государственного университета, 2010. № 12. С. 71-76.
3. Кит С.М., Турчин И.С. Лекарственные растения в эндокринологии. Киев, 2005. 135 с.

РЕГУЛЯТОРНЫЕ ПЕПТИДЫ

Сумьяа Халиун, Грекова Г.А.

ФГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России,
кафедра химии подготовительного факультета
по обучению иностранных граждан

Важная роль в гуморальной регуляции функций организма принадлежит регуляторным пептидам, синтезируемым и выделяемым во внутренние среды организма специализированными органами (эндокринными железами), а также группами клеток разнообразных тканей и органов. Регуляторные пептиды, секретируемые эндокринными железами и обычно называемые пептидными гормонами, известны довольно давно. Регуляторные пептиды, про-

исхождение которых не связано с эндокринными железами, выявлены в 70-80-х годах двадцатого века. Многие из них содержат не более 50 аминокислотных остатков, синтезируются в нейронах и секретируются нервными окончаниями в центральной нервной системе и на периферии. По современным представлениям система регуляторных пептидов принимает участие в регуляции практически всех физиологических реакций организма и представлена огромным количеством регуляторных соединений.

В организме человека и животных регуляторные пептиды могут выполнять функции медиаторов, нейромодуляторов, нейрогормонов и периферических гормонов. Замечено, что регуляторный пептид, освобождаясь в кровь или спинномозговую жидкость из одного участка организма, побуждает другие органы стимулировать или, напротив задерживать выброс других регуляторных пептидов, что, в свою очередь запускает новую волну регуляторных процессов. Это дало основание И. П. Ашмарину говорить о существовании каскадных процессов в системе регуляторных пептидов [1]. Благодаря этим процессам эффект от однократного введения пептида сохраняется достаточно длительное время (до нескольких суток), тогда как время жизни самого пептида не превышает нескольких минут.

Характерной чертой системы регуляторных пептидов является наличие у большинства пептидов способности оказывать влияние на несколько физиологических функций. Каждый регуляторный пептид полифункционален, но при этом каждый высокоспецифичен к определенным рецепторам.

Современная классификация регуляторных пептидов основывается на их структуре, функциях и местах синтеза в организме [2]. В настоящее время выделяют несколько семейств наиболее изученных пептидов.

Либерины и статины. Вещества, образующиеся в гипоталамусе и регулирующие выход гормонов передней доли гипофиза (первые стимулируют его, а вторые, соответственно, тормозят). Сюда относятся тиролиберин, кортиколиберин, соматолиберин, соматостатин и меланостатин.

Опиоидные пептиды. Природные опиоидные пептиды выделены впервые в 1975 году из мозга млекопитающих. Они получили название энкефалинов. Лейцин-энкефалин и метионин-энкефалин представляли собой пептиды, состоящие из 5 аминокислот. Позднее из тканей гипофиза и гипоталамуса млекопитающих были выделены и другие опиоидные пептиды - эндорфины. Все они в N-концевой области молекулы содержат обычно остаток энкефалина. Связываются с теми же рецепторами клеток мозга, что и наркотические опиаты (морфин и другие). Энкефалины и эндорфины обладают обезболивающим действием, влияют на эмоциональное состояние, из-за чего эндорфины называют «гормонами счастья».

Кортикотропины. Адrenокортикотропный гормон (АКТГ, кортикотропин), гормон животных и человека, вырабатываемый гипофизом. Состоит из 39 аминокислот. Стимулирует образование в коре надпочечников гормонов — кортикостероидов. При мобилизации защитных сил организма синтез АКТГ усиливается. Установлено, что, синтезируясь во многих отделах мозга, он влияет на уровень внимания, память и обучаемость.

Вазопрессин и окситоцин синтезируются в некоторых ядрах гипоталамуса и выделяются в кровь через заднюю долю гипофиза. Это короткие пептиды, состоят из 9 аминокислот. Вазопрессин (антидиуретический гормон). Стимулирует обратное всасывание воды в почечных канальцах и таким образом уменьшает количество выделяющейся мочи. Окситоцин — нейрогормон позвоночных животных и человека. Вызывает сокращение гладких мышц матки, стимулирует отделение молока молочными железами. В настоящее время установлена их локализация в различных отделах мозга и способность влиять на процессы внимания и памяти.

Другие пептиды. Панкреатические пептиды первоначально были обнаружены в органах пищеварительной системы. Название этого семейства условно, так как они весьма различны по строению и функциям, широко распространены в организме, в частности, в больших количествах обнаруживаются в мозгу. К ним относятся вазоактивный интестинальный пептид (ВИП), холецистокинин и ряд других.

Из числа регуляторных пептидов, относящихся к другим семействам, наиболее интересными и изученными являются: вещество Р — медиатор сенсорной и, в частности, болевой чувствительности; нейротензин, обладающий обезболивающим и гипотензивным действием; бомбезин, эффективно снижающий температуру тела; брадикинин и ангиотензин, влияющие на сосудистый тонус.

Образование регуляторных пептидов в организме обычно происходит путем процессинга, когда из крупных молекул предшественников происходит выщепление нужных пептидов соответствующими ферментами пептидазами [3]. Так, из пептида проопиомеланокортина, содержащего 254 аминокислотных остатка, образуются наборы эндорфинов, три вида меланоцитстимулирующего гормона и АКТГ. Активные регуляторные пептиды, подвергаясь дальнейшему распаду, часто образуют фрагменты, также обладающие физиологической активностью.

Практическое применение в медицине уже получили те регуляторные пептиды, которые известны как гормоны (адренотропный гормон, инсулин, гормон роста, вазопрессин, окситоцин и другие). Как правило, они представляют собой большие по размерам пептиды, относительно устойчивые к разрушающему действию протеолитических ферментов в средах организма. Большинство же регуляторных пептидов неустойчивы к действию протеолитических ферментов, что исключает пероральное применение большинства из них.

Таким образом, основным недостатком регуляторных пептидов в терапевтическом аспекте является неспособность их подавляющего большинства всасываться в желудочно-кишечном тракте и короткая продолжительность жизни. Поэтому в качестве способов их введения используются либо подкожные инъекции, либо интраназальное введение. Для защиты пептидов от разрушающего действия пептидаз используют модифицированные молекулы. Для этих целей иногда производят замену L-аминокислот на их D-изомеры.

Перспективы практического применения регуляторных пептидов связаны

с использованием не природных регуляторных пептидов, а их аналогов, стабилизированных к действию протеаз организма. К настоящему времени многие регуляторные пептиды и их аналоги прошли клинические испытания.

Так, тиреолиберин и его аналоги проявили себя как антидепрессанты. Антидепрессивное и антиопиатное действие оказывает меланостатин. Аналоги фрагмента АКТГ4_10 проявили себя как стимуляторы внимания и усвоения информации. Внимание онкологов привлекает способность соматостатина, тафцина, некоторых пептидов тимуса, люлиберина и его аналогов тормозить развитие злокачественных опухолей. Аналоги пептидов, блокирующих процесс образования в организме ангиотензина II (например, каптоприл и другие), используют для лечения некоторых форм гипертонической болезни. Идет поиск наиболее физиологичных регуляторов сна среди таких пептидов, как вазоактивный интестинальный пептид, аналоги пептида дельта-сна и мюрамил-пептидов. Целый ряд пептидов оказывает стимулирующее действие на иммунную систему, вызывая увеличение синтеза иммуноглобулинов и γ -интерферона (β -эндорфин, тиротропный гормон).

На основе регуляторных пептидов созданы некоторые лекарственные препараты [4]. Например, препарат «Семакс», являющийся синтетическим аналогом АКТГ (точнее его участка с 4 по 10 аминокислоту). Данный препарат оказывает ноотропное, психостимулирующее действие, способствует повышению умственной работоспособности [5]. Вазопрессин применяют для улучшения памяти при травматической и других амнезиях. Широкое применение в лечебной практике имеет препарат даларгин (аналог лей-энкефалина). Начат коммерческий выпуск сурфагона (аналог люлиберина), предназначенного для коррекции нарушений репродуктивной системы.

Таким образом, система регуляторных пептидов является одной из самых развитых систем гуморальной регуляции функций организма, а применение регуляторных пептидов в клинических целях представляется достаточно перспективным.

Литература:

1. Ашмарин И.П. Нейрохимия. М.: Изд. Института биомедицинской химии РАМН, 1996. 470 с.
 2. Соловьев В.Б. Нейропептиды: структурно-функциональная классификация // Actualscience. 2015. Т. 1. № 4 (4). С. 22-35.
 3. Ашмарин И.П., Ещенко Н.Д., Каразеева Е.П. Нейрохимия в таблицах и схемах. М.: Экзамен. 2007. 142 с.
 4. Шабанов П.Д. Фармакология лекарственных препаратов пептидной структуры // Психофармакология и биологическая наркология. 2008. Т. 8. № 3-4. С. 2399-2425.
 5. Глоба О.В., Кузенкова Л.М., Горюнова А.В., Маслова О.И. Ноотропные препараты – нейропептиды в лечении неврологических расстройств у детей // Современные проблемы науки и образования. 2008. № 4. С. 51-52.
- URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=986>

НАРУШЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА В ОРГАНИЗМЕ ЧЕЛОВЕКА НА ФОНЕ ИНСОМНИИ

Олейников С. А., Шустанова Т.А.

кафедра общей и клинической биохимии № 2
ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России

В настоящее время нарушения сна приобретают все большую актуальность с ростом темпа жизни, количества стрессовых факторов, а значит и ростом эмоционального перенапряжения (ночные смены, частая смена часовых поясов из-за командировок приводит к нарушению циркадных ритмов, рождение ребенка и т.д.).

В ряде исследований показано, что накопление хронического недосыпа имеет негативное влияние на метаболические и эндокринные функции [1-4]: изучен метаболизм, тиреотропная функция, активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС) и вегетативный баланс. На фоне инсомнии обнаружено понижение толерантности к глюкозе, сниженное содержание тиреотропина, повышение концентрации кортизола, АКТГ в крови и активность симпато-адреналовой системы (САС). Повышенный уровень кортизола соотносится с инсулинрезистентностью, ибо кортизол снижает выработку инсулина, а также сродство инсулинзависимых тканей к нему. В целом, активность мозга у недосыпающих повышена в течение дня со сравнительно низким метаболическим уровнем в префронтальной коре, что можно связывать с жалобами на «усталость» [5].

В других исследованиях показана корреляция между недостатком сна и дневными ритмами циркуляции лептина (гормон «насыщения», вырабатывается в адипоцитах, активирует преопиомеланокортиновые нейроны (ПОМК-нейроны), которые посредством альфа-МСГ активируют МС4R-нейроны, участвующие в формировании чувства насыщения; и ингибирует NPY/AGRP-нейроны, которые в свою очередь посредством ГАМК и агути-подобного пептида ингибируют ПОМК-нейроны и МС4R-нейроны, усиливая тем самым пищевое поведение) и грелина (антагонист лептина. Действует диаметрально противоположно на вышеуказанные нейроны, возможно, участвует также в увеличении фазы non-REM сна [6]). В ночной период количество грелина снижалось, на следующий день резко повышалось, лептин же ночью оставался практически без изменений, а на следующий день, в противоположность грелину, снижался, таким образом можно предположить, что недосып играет роль в этиологии ожирения и нарушении ритма питания («night-eating syndrome») [7,8].

В одном из новейших исследований [9] ученые из Великобритании и Нидерландов решили проанализировать, чем молекулярный состав плазмы крови человека, придерживающегося нормального режима отличается от состава плазмы человека, который нарушил нормальный режим, проведя без сна 24 часа подряд. В итоге, исследователи выявили 27 веществ, концентрации которых в плазме крови во время бессонной ночи оказались значительно

выше, чем во время предыдущей ночи, когда они спали. Наибольший интерес и значение из этого списка представили серотонин, триптофан, таурин, а также карнитин и ацилкарнитины (жирные кислоты, связанные с карнитином). Серотонин (нейромедиатор в ЦНС, антиноцицептор, сниженные концентрации характерны для депрессивных расстройств), таурин (тормозной медиатор в ЦНС. Измененные концентрации в плазме также характерны для пациентов с депрессивными расстройствами) и косвенно триптофан (предшественник серотонина) оказывают антидепрессивный эффект, который предположительно подтверждает тезис о том, что увеличение концентраций данных молекул после бессонной ночи является адаптивным фактором для организма, оказавшегося в условиях недостатка сна. Карнитин же выполняет функцию транспортера жирных кислот в митохондрии для их дальнейшего бета-окисления, его повышение в плазме, очевидно, свидетельствует о нарушении липидного обмена и снижении утилизации ВЖК как фактор липидоза. Данные о связи обмена жирных кислот с регуляцией сна тоже согласуются с результатами предыдущих работ. Так, было показано, что употребление карнитина улучшает состояние больных с нарколепсией (заболеванием, характеризующимся внезапными труднопреодолимыми приступами сонливости), у которых уровень карнитина понижен. Также было показано, что у больных с нарколепсией значительно выше нормы количество фермента, ответственного за скорость окисления жирных кислот [10] — это косвенное свидетельство того, что метаболизм жирных кислот имеет какое-то отношение к механизмам регуляции сна. Однако, как именно они связаны, пока остается загадкой, и эту связь еще предстоит исследовать.

Установлено, что недостаток орексина (активатор моноаминергических нейронов, десинхронизирующих областей коры, которые вызывают состояние бодрствования), или отсутствие орексиновых нейронов в латеральном гипоталамусе, приводит к нестабильности цикла «сон-бодрствование» (переход от одного состояния к другому, что зависит от преобладающей активности системы ГАМК-ергических нейронов или моноаминергических нейронов), а его избыток вследствие возрастающей сигнализации от лимбических структур при сильных эмоциональных переживаниях может служить одной из причин инсомнии [11].

Таким образом, инсомния способствует не только в целом снижению внимания, концентрации, формированию синдрома хронической усталости, депрессии, тревожности, раздражительности, агрессии (истощение и дисбаланс нейромедиаторов, накопление метаболитов в нервной ткани), усилению катаболизма, чувства голода и увеличению потребляемой пищи (истощение энергетических запасов, гиполептинемия, гипергрелинемия, гиперкортизолемиа, гиперкатехоламинемия), но и формированию других самых различных патологий: остеопороз (деградация коллагена в костной ткани), иммунодефицит (деградация белка в лимфоидной ткани, пролиферация и дифференцировка лейкоцитов снижена), ухудшение заживления ран (снижение митоза фибробластов, подавление воспаления и, соответственно, формирования грануляционной ткани), сахарный диабет 2 типа (увеличение контринсуляр-

ных гормонов, снижение выработки инсулина и сродства тканей к нему, гиполептинемия), миоатрофия (деградация белков мышц), артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, язвенная болезнь желудка (гиперкортизолизм, стимуляция секреции HCl, снижение пролиферации мукоцитов и, следовательно, выработки слизи).

Литература:

1. Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet*. 1999; 354. P. 1435-1439.
2. Rodenbeck A, Huether G, Ruther E, Hajak G. Interactions between evening and nocturnal cortisol secretion and sleep parameters in patients with severe chronic primary insomnia. *Neurosci Lett*. 2002; 324. P. 159-163.
3. Vgontzas AN, Bixler EO, Lin HM, et al. Chronic insomnia is associated with nyctohemeral activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86. P. 3787-3794.
4. Vgontzas AN, Zoumakis M, Bixler EO, et al. Impaired nighttime sleep in healthy old versus young adults is associated with elevated plasma interleukin-6 and cortisol levels: physiologic and therapeutic implications. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88. P. 2087. 2095.
5. Nofzinger EA, Buysse DJ, Germain A, et al. Functional neuroimaging evidence for hyperarousal in insomnia. *Am J Psychiatry*. 2004; 161. P. 2126-2128.
6. Sarosh Motivala, Janet Tomiyama, Michael Ziegler, Srikrishna Khandrika, Michael Irwin - Nocturnal levels of ghrelin and leptin and sleep in chronic insomnia - *Psychoneuroendocrinology*. 2009 May; 34(4). P. 540–545.
7. Shahrads Taheri, Ling Lin, Diane Austin, Terry Young, and Emmanuel Mignot - Short Sleep Duration Is Associated with Reduced Leptin, Elevated Ghrelin, and Increased Body Mass Index. 2004 Dec; 1(3). P. 62.
8. Mullington JM, Chan JL, Van Dongen HP, et al. Sleep loss reduces diurnal rhythm amplitude of leptin in healthy men. *J Neuroendocrinol*. 2003; 15. P. 851-854.
9. Davies S.K., Ang J.E., Revell V.L., Holmes B., Mann A., Robertson F.P., Cui N., Middleton B., Ackermann K., Kayser M., Thumser A.E., Raynaud F.I., Skene D.J. Effect of sleep deprivation on the human metabolome. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 2014, 111. P. 10761–10766.
10. Miyagawa T., Kawamura H., Obuchi M., Ikesaki A., Ozaki A., et al. Effects of oral L-carnitine administration in narcolepsy patients: a randomised, double-blind cross-over and placebo-controlled trial, 2013, 8. P. 53707.
11. Brown R.E., Basheer R., McKenna J.T., Strecker R.E., McCarley R.W. Control of sleep and wakefulness. *Physiol. Rev.*, 2012, 92. P. 1087–1187.

СОДЕРЖАНИЕ МОЛЕКУЛ СРЕДНЕЙ МАССЫ В СЛЮНЕ СТУДЕНТОВ ПРИ ДЕПРИВАЦИИ СНА

Шустанова Т.А., Казанцева А.А.
кафедра общей и клинической биохимии № 2
ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России

Актуальность исследования и научная новизна. Актуальность изучения инсомний как наиболее тяжелых дезадаптирующих состояний обусловлена их высокой частотой встречаемости. Нарушение и лишение сна (депривация) нередко запускает развитие стрессов, невротических расстройств и сопровождается гиперактивацией церебрального метаболизма. Максимальные различия уровня метаболизма при переходе от бодрствования к медленному сну отмечаются в областях мозга, участвующих в эмоциональном реагировании на стресс. При инсомнии повышается уровень потребления глюкозы по сравнению со здоровыми людьми. При дефиците углеводов белки становятся источником энергии и участниками химических реакций, что приводит к повышенному образованию азотистых веществ, продуктов катаболизма белков. Предположительно накопление в тканях, крови и слюне молекул средней массы (МСМ) молекулярной массой 300-5000. Биологическая активность МСМ состоит в ингибировании ферментов, влиянии на ионную проницаемость, связывании белков, накоплении их при эндогенной интоксикации. Также показана адаптивно-протекторная роль и антиоксидантный эффект МСМ при стрессах.

Научная гипотеза. Большой научный интерес представляет поиск различных биомаркеров окислительного стресса в организме при депривации сна. **Цель исследования:** изучить влияние депривации сна разной продолжительности (1-3 неделя) на содержание молекул средней массы в слюне студентов биохимическими методами.

Материалы и методы. Исследование проведено на базе кафедры общей клинической биохимии № 2 РостГМУ в начале весеннего семестра 2015-2016 уч.года. В эксперименте принимали участие 20 студентов 1 курса лечебно-профилактического факультета обоего пола, в возрасте 16-18 лет. Депривация осуществлялась путем лишения сна (4 дня в неделю по 4 ч) данной группы студентов по схеме: нормальный сон (контроль), 1-я неделя депривация сна и одна неделя нормальный сон, затем 2-я неделя депривация сна и одна неделя нормальный сон, затем снова 3-я неделя депривация сна и одна неделя нормальный сон. Уровень МСМ разных фракций в слюне измеряли при длине волны СФ 210, 254 и 280 нм скрининг-методом Н.И. Габриэлян, В.И. Липатовой. Пул МСМ включает пептидные и непептидные компоненты, производные глюкуроновой кислоты, олигоспиртов, кинины, энкефалины, фрагменты коллагена, серотонин и др.

Результаты. Концентрация МСМ разных фракций, измеряемых при длинах волн 210, 254 и 280 нм, в слюне студентов после первой недели депривации сна достоверно увеличивается на 36,4 и 31,4% ($p < 0,05$) соответст-

венно для непептидной (254 нм) и пептидной (280 нм) фракций, а также незначительно возрастает уровень МСМ фракции 210 нм и нормализуется, снижаясь к исходному уровню после 2-й недели нормального сна, за исключением пептидной фракции (280 нм), которая остается на 20,7% ($p < 0,05$) повышенной относительно контроля. После 2-й недели депривации сна уровень МСМ в слюне студентов возрастает еще в большей степени, соответственно на 62,5, 50,1 и 58,5% для фракций 210, 254 и 280 нм по сравнению с контролем и вновь снижается к исходному уровню, практически нормализуется к 3-й неделе депривации сна. После 3-й недели депривации уровень пептидной (280 нм) и непептидной фракций (254 нм) МСМ в слюне сохраняется нормальным; содержание только одной из фракций МСМ (210 нм) остается повышенным относительно контроля на 63,8% ($p < 0,05$).

Выводы. Установлена следующая тенденция: непосредственно после первой и второй недели депривации сна уровень МСМ существенно повышается, затем понижается через неделю нормального сна, а после третьей недели депривации сна содержание МСМ восстанавливается до нормального. Увеличение концентрации МСМ на фоне депривации демонстрирует интенсификацию обменных, катаболических процессов белков, нуклеиновых кислот, различных биологически активных соединений, что можно рассматривать как компенсаторный механизм накопления в организме низкомолекулярных веществ-антиоксидантов и адаптогенов для защиты от атаки свободных радикалов и нейтрализации продуктов перекисного окисления липидов.

Литература:

1. Ковальзон В.М. Основы сомнологии. Физиология и нейрохимия цикла бодрствование-сон млекопитающих. Москва, Изд-во «Бином. Лаборатория знаний». 2011. 239 с.
2. Сомнология и медицина сна / под ред. Я.И. Левина, М.Г. Полуэктова. М.: Медфорум, 2013. 315 с.

Содержание

Изучение методов экстракции ДНК для проведения генотипоскопической экспертизы биологического материала человека

Дашенко Д.О., Корниенко И.В., Шустанова Т.А..... 3

Принципы генотерапии наследственных заболеваний

Абдуллаева А.П., Шустанова Т.А 6

Современные биохимические и цитогентические методы диагностики наследственных заболеваний

Серебрякова В.Р., Шустанова Т.А..... 9

Идентификация личности солдат, погибших в великой отечественной войне при помощи анализа митохондриальной и ядерной ДНК

Письменский А.Д., Вакуленко М.Ю., Корниенко И.В..... 13

Сравнение онкомаркеров человека с онкомаркерами собак и кошек

Акинина Н.И., Вакуленко М.Ю 15

Проект геном человека

Сулимов Э.Д., Коновалова О.В..... 17

Генные болезни

Моргуль А.Р., Чичельницкая О.К., Коновалова О.В 20

Современные подходы к генотерапии онкологических заболеваний

Авагян А.С., Ванян Г.Е..... 22

Гуморальная регуляция стресса

Атаджанова А.Т., Шестакова Т.Е 27

Стресс и старение

Рамалданов Н.М., Ванян Г.Е 28

Генетическая диагностика наследственных заболеваний в спорте и криминалистике

Стадник К.В., Ванян Г.Е..... 32

Трансгенные мыши и особенности их старения

Сурменева А.В., Ванян Г.Е 35

Проблема допинга в спорте

Тарасенко А.А., Ванян Г.Е..... 38

Биохимическое обоснование особенностей питания при занятиях спортом

Халибекова М.С., Точиев Д.Б., Ванян Г.Е..... 41

Патологии, связанные с нарушением обмена магния и марганца в организме человека

Саркисян А.Ф., Новикова М.А., Шестакова Т.Е..... 45

Значение инкретинов в патогенезе сахарного диабета второго типа

Недилько А.В., Шестакова Т.Е..... 47

Влияние фитопрепаратов на лечение сахарного диабета второго типа

Соболь В.С., Шестакова Т.Е..... 49

Регуляторные пептиды

Сумьяа Халиун, Грекова Г.А..... 50

Нарушения метаболизма в организме человека на фоне инсомнии

Олейников С. А., Шустанова Т.А..... 54

Содержание молекул средней массы в слюне студентов при депривации сна

Шустанова Т.А., Казанцева А.А..... 57