



Запорізький державний медичний університет  
Кафедра клінічної лабораторної діагностики

# Маркери порушень нервової системи. Метаболічний синдром Молекули ендогенної цитопротекції.



# НЕЙРОСПЕЦИФІЧНІ БІЛКИ

## Основний білок мієліну (MBP)

**MBP** виділяється в спинно-мозкову рідину (СМР) при будь-якому пошкодженні нервової тканини. Рівень MBP підвищується при травмах ЦНС, пухлинах, розсіяному склерозі, вірусних енцефалітах, інших неврологічних розладах. Також рівень MBP підвищується протягом кількох днів після інсульту і відображає деструкцію мієлінових оболонок.

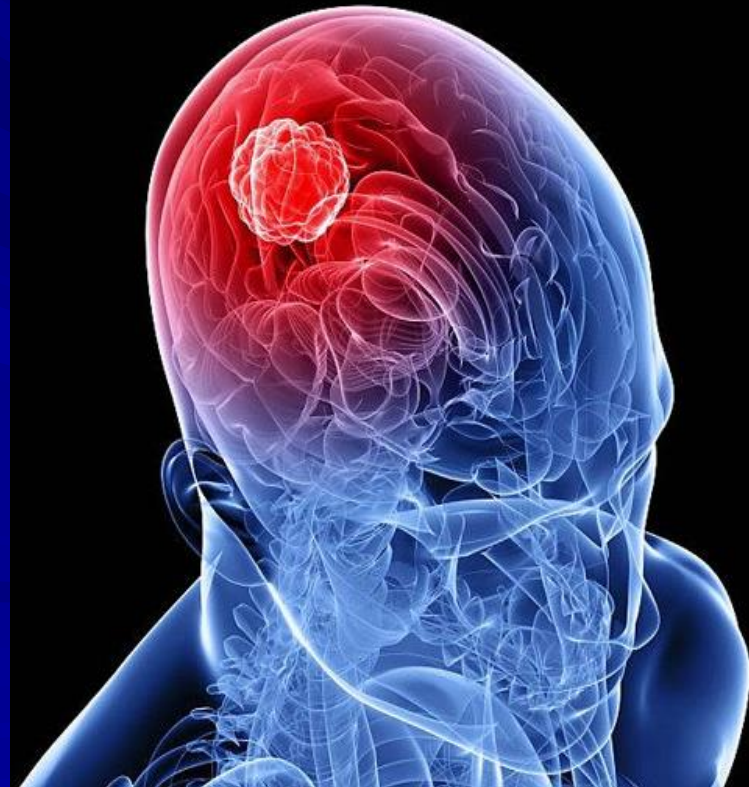
## Нейронспецифічна енолаза (NSE)

**NSE** є нейроспецифічним маркером. Відноситься до внутрішньоклітинних ферментів ЦНС, що дозволяє використовувати **NSE** для визначення постішемичних ушкоджень мозку.

# Білок S100

S-100 є специфічним білком астроцитарної глії, здатним зв'язувати кальцій. Астрогліальні клітини - це найбільш численні клітини в мозковій тканині. Вони утворюють тривимірну мережу, яка є опорним каркасом для нейронів.

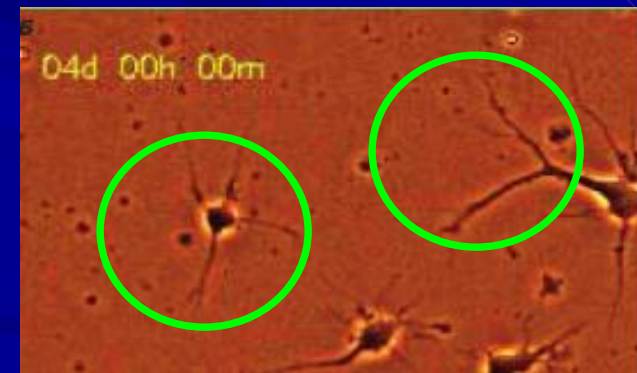
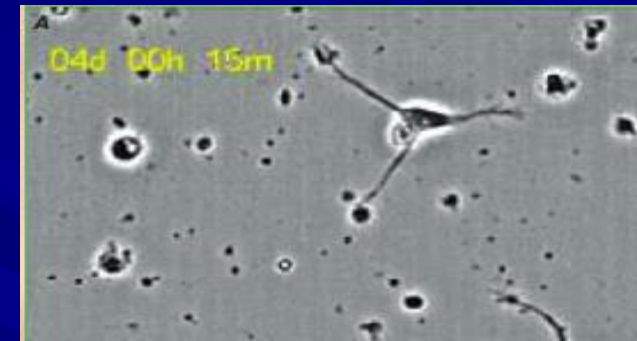
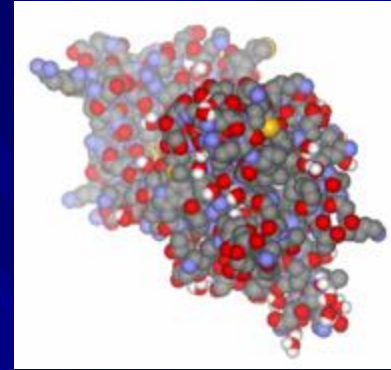
Збільшення концентрації в спинномозковій рідині та плазмі є маркером пошкодження головного мозку. У пацієнтів з ушкодженнями мозку зміст S-100 відображає ступінь пошкодження мозку. Дослідження S-100 корисні як для моніторингу, так і для визначення прогнозу перебігу захворювання.



# Нейротрофічний фактор головного мозку (BDNF)

**BDNF** - білок людини, який кодується геном **BDNF**. **BDNF** - відноситься до нейротрофінів, речовинам, стимулюючим і підтримуючим розвиток нейронів.

В період розвитку **BDNF** бере участь в диференціюванні нейронів, дозріванні, виживанні і формуванні синапсів. У дорослому організмі основна функція **BDNF** - нейропротекція, захист нейронів головного мозку від ішемічних атак та мотонейронів від загибелі, індукованої видаленням аксонів.



Стимуляція **BDNF**  
утворення нейронних  
відростків



# Циліарний нейротрофічний фактор (CNTF)

**CNTF** - нейропоетичний цитокін, розглядається як ключовий фактор диференціювання для розвиваючих нейронів та гліальних клітин. Інтерес до вивчення CNTF викликаний його властивістю сприяти виживанню нейронів.

## Фосфорильований нейрофіламент Н

(**pNF-H**)

**pNF-H** - чутливий маркер пошкодження аксонів. Нейрофіламенти складають основну частину цитоскелету нейронів. Визначення цього білку в спинномозковій рідині або крові може надавати інформацію про ступінь аксонального пошкодження. **pNF-H** може бути виявлений в плазмі у людей, які страждають невритом зорового нерву або в спинномозковій рідині у пацієнтів при злоякісних пухлинах мозку або інсульт.

# Пігментний фактор епітеліального походження (PEDF)

**PEDF** - глікопротеїн; нейропротективний і нейротрофічний фактор, впливає на різні типи нейронів. PEDF є фактором виживання зернистих нейронів мозочку, рухові нейрони і розвиваючі нейрони гіпокампу захищаючи їх від апоптозу і нейротоксичності глутамату.

# Гліальний фібрилярний кислий протеїн (GFAP)

**GFAP** - білок цитоскелету, філамент зрілих астроцитів ЦНС. **GFAP** дуже швидко вивільняється в кров після травматичного пошкодження мозку (може служити маркером тяжкості ушкодження і прогностичним фактором щодо результату). Маркер ранньої діагностики.

**Стимулювання  
нейрогенезу  
і синаптогенезу**

**Захист  
від  
ексайтотоксичності**

**BDNF, PEDF,  
CFAR, CNTF,  
pNF - H**

**Попередження  
утворення  
вільних радикалів,  
антиапоптотичної  
дії**

**Захист нейронального  
цитоскелету  
Від процесів дегредації**

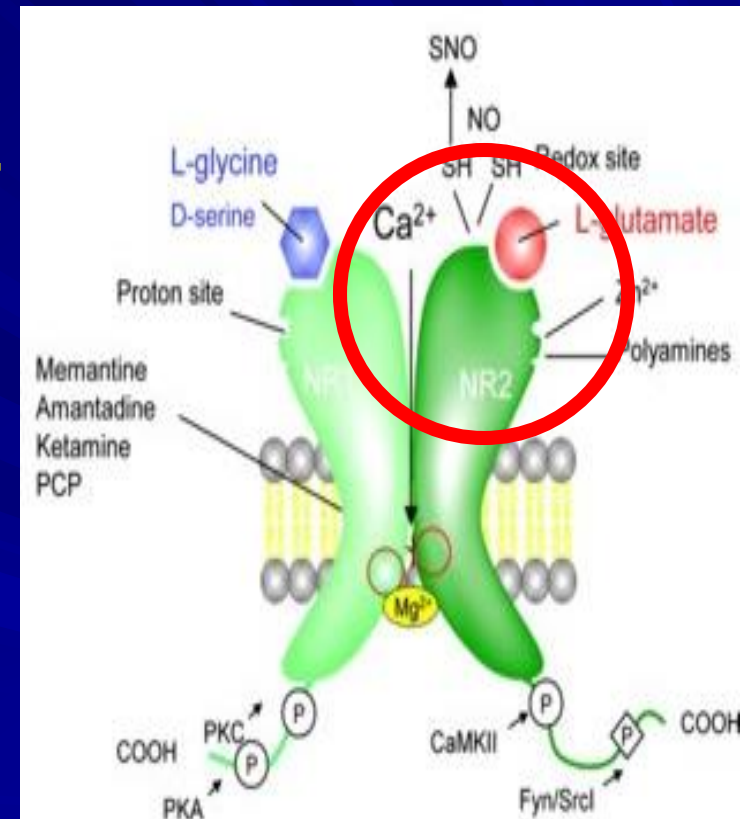


**Галанін** (імуногістохімія, імуноферментний аналіз, імуноблот) - пептид, що містить 30 амінокислотних залишків, є нейропептидом, маркером функціональної активності нервової тканини. Синтезується в центральній і периферичній нервовій системі, пригнічує секрецію трансмітерів з нейронів, грає трофічну роль в нервовій системі, **покращуючи виживаність нейронів після пошкодження, є нейропротектором.**



# Gold Dot (визначення антитіл до NR2)

Гіперсекреція глутамату, викликана церебральною ішемією, призводить до гіперреактивності рецепторів NMDA. Надлишкові кількості рецепторів NMDA (особливо субодиниць NR2) отщепляються сериновими протеазами, що призводить до утворення пептидних фрагментів NR2

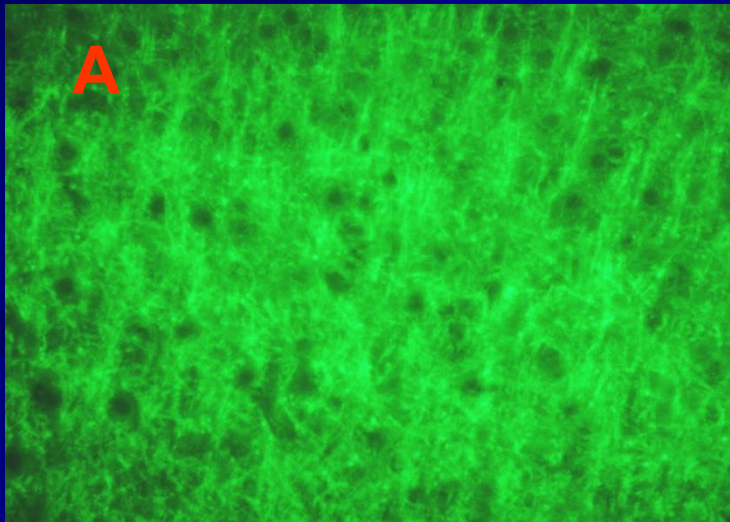


# Ефективність визначення антитіл до NR2:

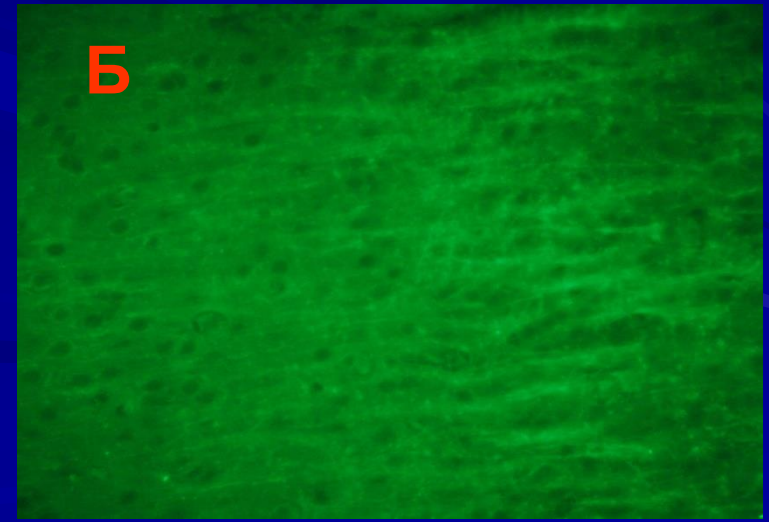
1. Рівень антитіл до NR2 є незалежним сироватковим маркером, що визначає церебральну ішемічну подію.
2. Антитіла до NR2 є маркерами нейротоксичності.
3. Моніторинг рівня антитіл до NR2 дозволяє контролювати ефективність фармакокорекції ішемічного ураження головного мозку.

# Маркери, які характеризують відповідь геному на ішемію

Експресія білку **c-fos**, **c-jun** в головному мозку (гістоімунохімічний метод; імуноблотінг) відносяться до так званих генів раннього реагування. Активуються в перші години ішемії. Гіперекспресія даних генів - одна з перших реакцій геному. Білок **c-fos** і **c-jun** як безпосередньо, так і опосередковано беруть участь в процесі фрагментації ДНК та ініціюванні процесів апоптичної загибелі клітини.



А – ішемізований гіпокамп



Б –Гіпокампу інтактного щура

# Фактори ендогенної цитопротекції

Експресія/концентрація білків теплового шоку в головному мозку (імуногістохімія, імуноблот, імуноферментний аналіз).

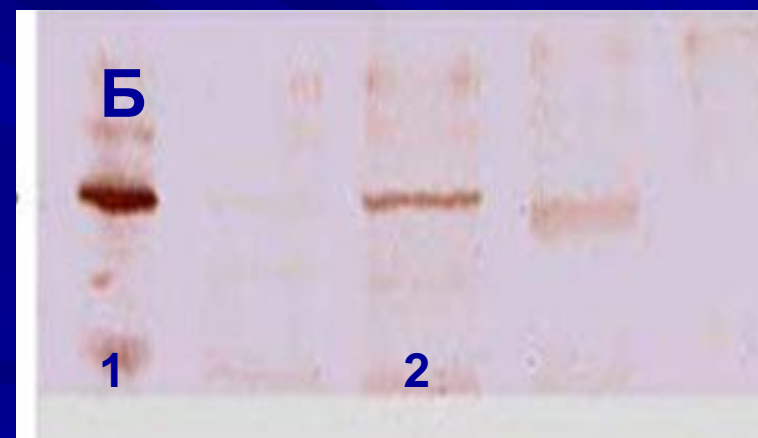
В еволюційному відношенні **Hsp70** відносяться до висококонсервативних білків і виявляються у всіх організмах від бактерій до людини. Це свідчить про те, що вони виконують фундаментальні клітинні функції. Як цитопротекторні властивості стрес-білків, так і їх роль в процесах нормальної життєдіяльності клітини багато в чому визначається тим, що ці білки є шаперонами.

Шаперони - це білки, які полегшують формування вторинної та третинної структури інших білків. Hsp70 також беруть участь в процесах репарації або елімінації неправильно згорнутих або денатурованих білків. **Hsp70** необхідний нейрональним клітинам для клітинного відновлення, виживання і забезпечення нормальних клітинних функцій. Він також є молекулярним шаперон, який запобігає агрегації білків і відновлює пошкоджені білки у відповідь на клітинний стрес, викликаний несприятливим впливом навколишнього середовища, **ішемією**.

В даний час проводиться пошук БАВ, здатних посилювати експресію HSP з метою застосування їх нейропротективних можливостей для терапевтичних цілей.

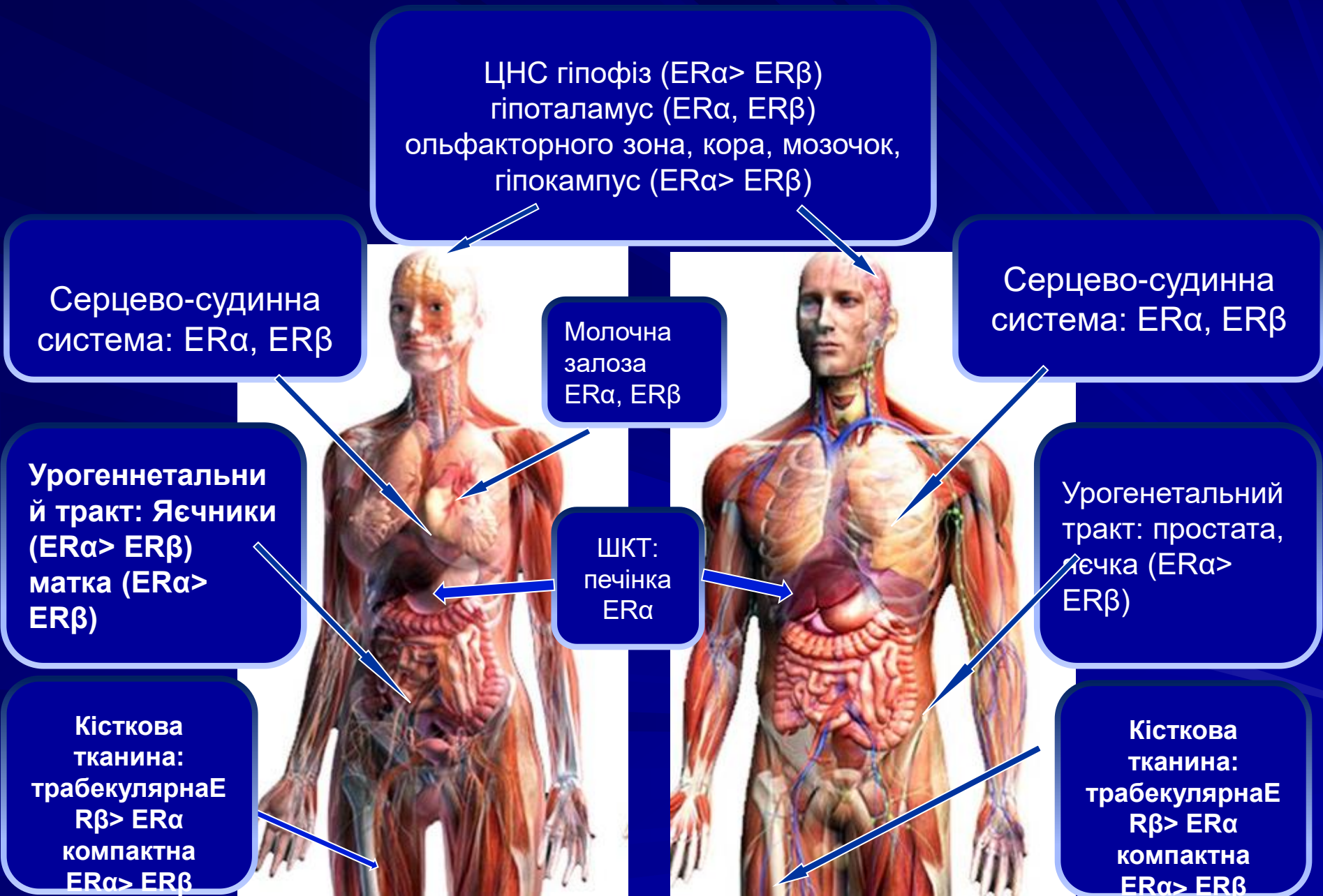


- **Гіпоксія-індуцибельний фактор 1 $\alpha$  (HIF1 $\alpha$ )** - є транскрипційним фактором. Вперше був ідентифікований як регулятор експресії еритропоетину. **HIF вважається провідним транскрипційним регулятором генів ссавців, відповідальних за реакцію на недолік кисню** і активується в фізіологічно важливих місцях регуляції кисневих шляхів, забезпечуючи швидкі та адекватні відповіді на гіпоксичний стрес



Результати імунодетекції HIF1 (А) і HSP 70 (Б) - білків в тканинах головного мозку.

# Розподіл естрогенових рецепторів в організмі людини



# МАРКЕРИ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ

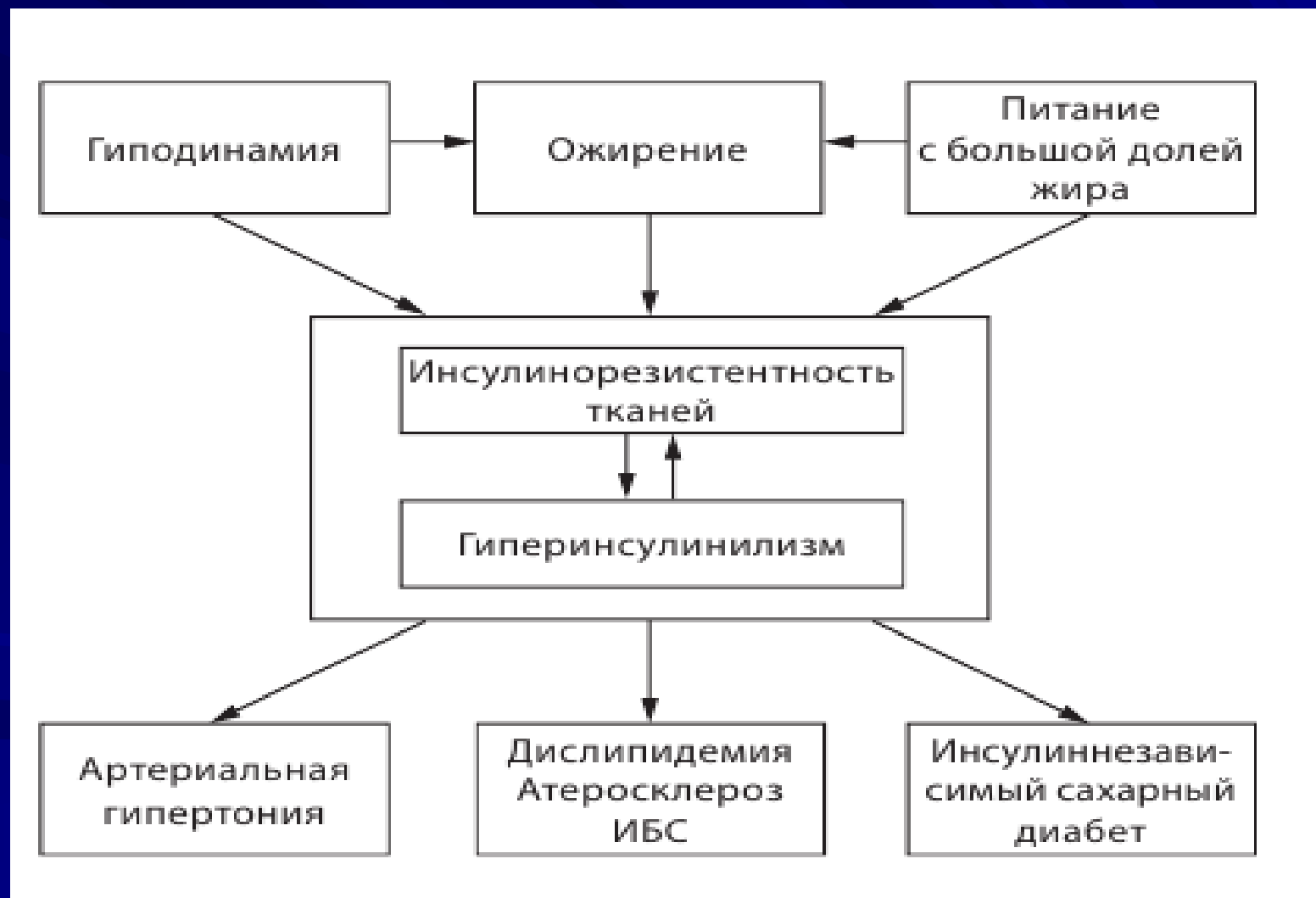


**Метаболічний синдром** - збільшення маси вісцерального жиру, зниження чутливості периферичних тканин до інсуліну і гіперінсулінемія, які порушують вуглеводний, ліпідний, пуриновий обмін, а також артеріальна гіпертензія.

**Метаболічний синдром** - комплекс метаболічних, гормональних і клінічних порушень, які є фактором високого ризику розвитку серцево-судинних захворювань, в основі яких лежить первинна інсулінорезистентність і компенсаторна гіперінсулінемія.



# МЕХАНІЗМИ МС





# Інсулінова резистентність

Необхідним критерієм діагнозу МС є наявність інсулінової резистентності, яка встановлюється на підставі виявлення одного з наступних ознак: **СД II типу, підвищення рівня глюкози в крові натщесерце, порушення толерантності до вуглеводів** або порушення транспорту глюкози в тканини при проведенні еуглікемічного гіперінсулінового клемп-тесту в осіб з рівнем глюкози в крові натщесерце нижче 6,1 ммоль / л.

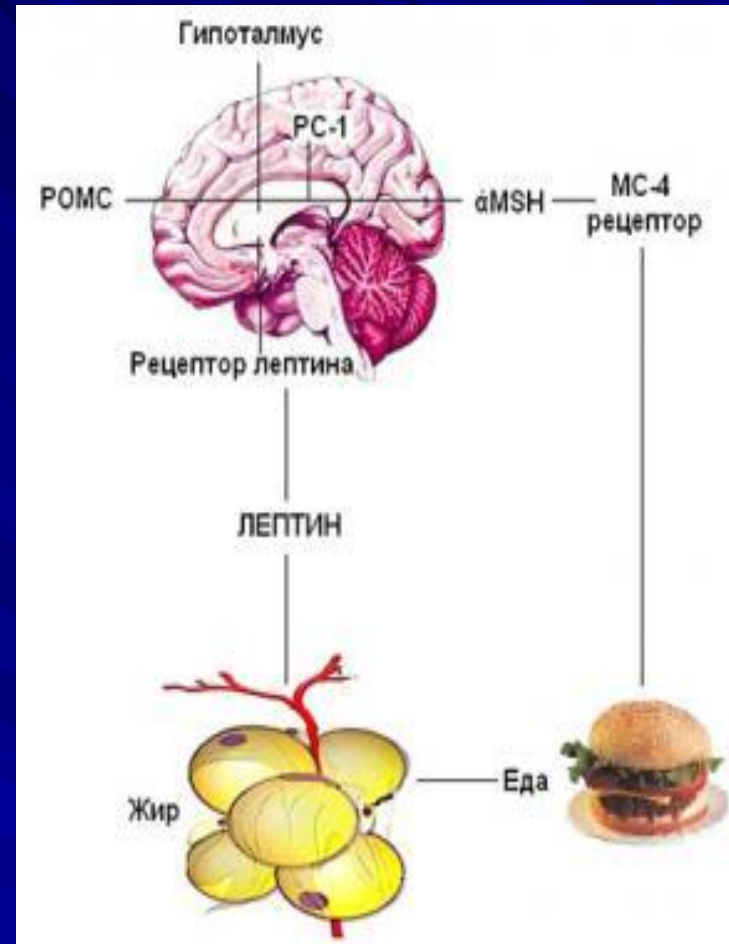
**Індекс маси тіла (ІМТ)** - є одним з найбільш поширених показників, найпоширеніших для визначення ступеня ожиріння. Він розраховується діленням ваги в кг на квадрат росту в метрах ( $\text{кг}/\text{м}^2$ ). Вважають, що особи з ІМТ 27-30  $\text{кг}/\text{м}^2$  мають зайву вагу, а наявність ІМТ вище 30  $\text{кг}/\text{м}^2$  визначається як ожиріння. Найбільш вивчений зв'язок АГ та ожиріння. Велика кількість досліджень, проведених в західних країнах, показало наявність сильно вираженої позитивної кореляції між величинами систолічного і діастолічного артеріального тиску і масою тіла.

# Лептін

Лептин є ключовим медіатором між жировою тканиною і гіпоталамо-гіпофізарною системою. Лептин є білком, який кодується в жирових клітинах геном, що обумовлює огрядність.

Рівень лептину підвищується зі збільшенням огрядності як чоловіків, так і жінок.

Концентрація лептину підвищена у пацієнтів, які страждають на ожиріння. Зниження ваги тіла на 10% призводить до 53%-го зниження концентрації лептину.

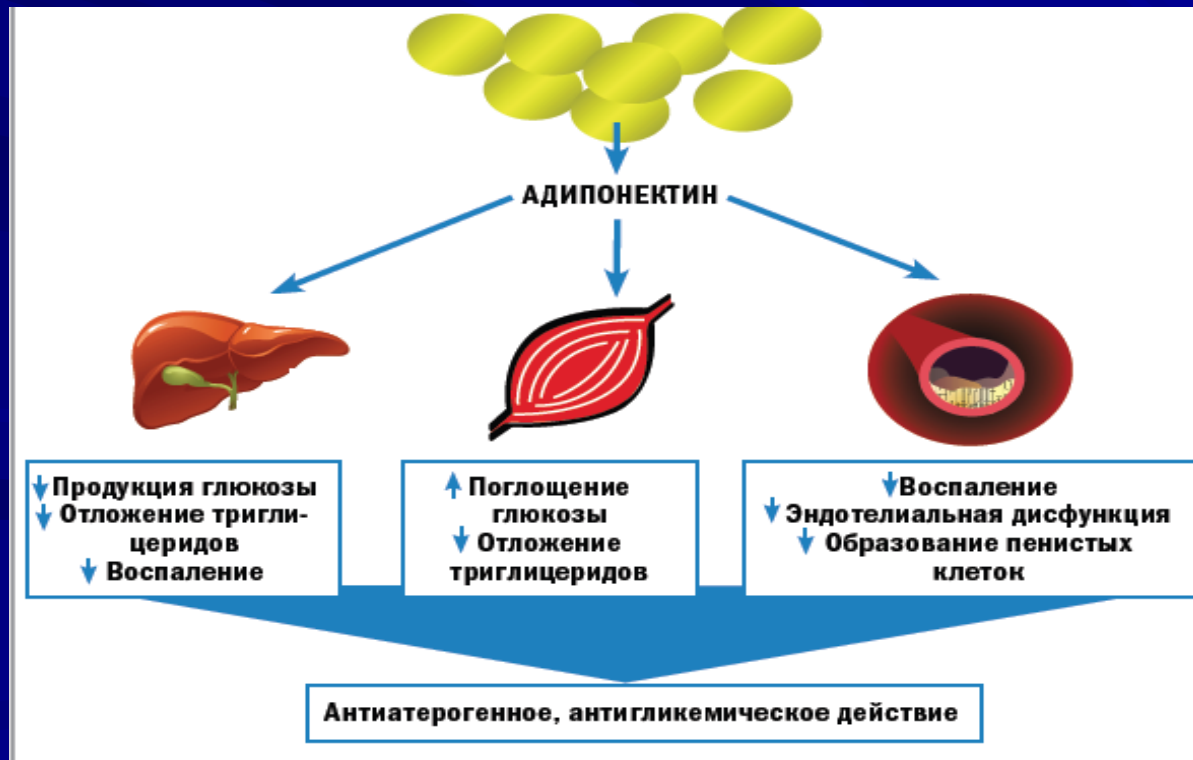


Рівень лептину тісно корелює не тільки з ІМТ, але і з рівнем артеріального тиску, концентрацією атерогенних ліпопротеїдів та індексом інсулінорезистентності.

**!!!** Вимірювання концентрації лептину в сироватці крові може бути рекомендовано для включення в алгоритм обстеження хворих з МС, тому що гіперлептинемія у цих пацієнтів, як і гіперінсулінемія, пов'язана з інсулінорезистентністю і може служити додатковим маркером цього стану.

# АДИПОНЕКТИН

**АДИПОНЕКТИН** – гормон, який синтезується і секретується білою жировою тканиною, переважно адипоцитами вісцеральної області. Регулює енергетичний гомеостаз і надає протизапальний і антиатерогенний ефекти, пригнічуючи адгезію моноцитів до ендотеліальних клітин судин.





Концентрація адипонектину в плазмі крові має **чітку негативну кореляцію** з індексом атерогенності, рівнем ТГ і Апо-В, а також **позитивну кореляцію** з ЛПВЩ і Апо-А-1.

**Низький вміст адипонектину в сироватці є незалежним чинником прогнозу діабету II типу.**

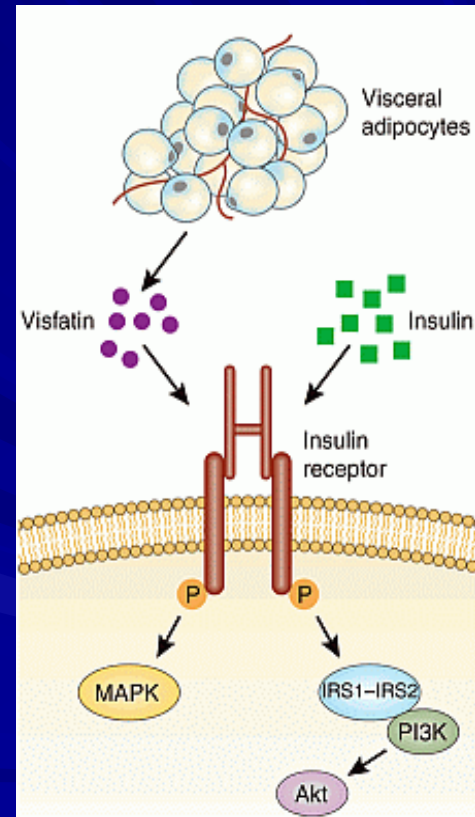
**Адипонектин** - клінічно значимий параметр, вимірювання якого показані у пацієнтів групи ризику розвитку **ЦД II типу, при АС і МС.**

# Резистин

Резистин грає ключову роль в появі зайвої ваги у хворих на ЦД. Гормон виробляється жировими клітинами і робить тканини людського організму резистентними інсуліну. Визначення рівня резистину може служити для виявлення схильності до розвитку СД II типу та ожиріння.

# Вісфатин

Адипокіни, що продукується вісцеральними адипоцитами. Концентрація зростає в процесі розвитку ожиріння. Володіє інсуліноміметичною активністю.



# Пептид PYY3-36

**PYY (пептид тирозин-тирозин)** є гормоном, який регулює апетит. PYY синтезується в кишечнику і потрапляє в циркуляцію **після прийому їжі**. Виявлено, що він зменшує апетит. Було показано, що в осіб з ожирінням відзначаються низькі ендогенні рівні PYY3-36, що змушує припустити участь PYY3-36 в патогенезі ожиріння. Дослідники виявили, що у людей з великою надмірною вагою синтез цього гормону в середньому знижено проти норми приблизно на тридцять відсотків.

# Грелін

Продукується у людини ендокринними клітинами шлунку, клітинами острівців Лангерганса, а також гіпофізом, гіпоталамусом, плацентою і пухлинами шлунку і підшлункової залози. Викликає почуття голоду і бере участь в адаптивній відповіді на втрату ваги (тобто збільшення його рівня у відповідь на втрату ваги призводить до підвищеного споживання їжі).

Шунтування шлунку пов'язане зі значним зниженням рівнів греліну, що, можливо, робить внесок в зниження ваги після цієї операції.

