

Министерство образования и науки Российской Федерации
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«СЕВЕРО-ВОСТОЧНЫЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ имени М.К.Аммосова»
(СВФУ)

УДК 616.8-056.76

№ госрегистрации 114091840046

Инв. №

УТВЕРЖДАЮ



Ректор СВФУ, д-р пед. наук,
академик РАО

Е.И.Михайлова

Михайлов

«20» Января 2016г.

ОТЧЕТ О НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЕ

Научное обоснование и разработка методической базы, протокола исследования, анкет и
проведение клинико-лабораторного исследования больных

по теме:

РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ПОЛИГЛУТАМИНОВЫХ
НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ БОЛЕЗНЕЙ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ УРОВНЯХ ЭКСПАНСИИ САГ
ПОВТОРОВ МУТАНТНЫХ ГЕНОВ

(промежуточный)

Научный руководитель,

д-р мед. наук

Ф.А.Платонов
подпись, дата

Ф.А.Платонов

Нормоконтролер

Т. В. Сотникова
подпись, дата

Якутск 2016

РЕФЕРАТ

Отчет 63 стр., 5 разделов, 5 табл., 5 рис., 27 источника, 2 приложения.

Ключевые слова: СПИНОЦЕРЕБЕЛЛЯРНАЯ АТАКСИЯ 1 ТИПА, МОЗЖЕЧОК, МУТАЦИЯ, ХРОМОСОМА, ТРИНУКЛЕОТИДНЫЙ ПОВТОР ЦИТОЗИН-АДЕНИН-ТИМИН, ТРИНУКЛЕОТИДНЫЙ ПОВТОР ЦИТОЗИН-АДЕНИН-ГУАНИН, ПОЛИГЛУТАМИНОВАЯ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ, ЛЕЧЕНИЕ, L-ЦИСТЕИН.

Объект исследования - больные спиноцеребеллярной атаксией 1 типа (СЦА1), проживающие в разных регионах Республики Саха Якутия.

Цель работы в 2015 году – поиск средств улучшающих специфические атаксические дисфункции, уточнение механизмов патогенеза.

Патентный поиск проведен по патентным базам данных РФ, СНГ, СССР, США, Японии и Евросоюза с глубиной до 10 лет. На основе проведения патентных исследований сделан вывод о возможных путях поиска эффективных средств, способов и методов лечения и предупреждения СЦА1, что возможно после расшифровки тонких механизмов патогенеза заболевания.

Клинические и инструментально-лабораторные исследования больных проводились по различным направлениям. Разработан способ лечения спиноцеребеллярной атаксии 1 типа с использованием L-цистеина с положительным клиническим результатом. Подана заявка на патент «Способ лечения спиноцеребеллярной атаксии 1 типа» (№ вход.003224 от 26.01.16г).

Выявлено избирательное поражение клеток Пуркинье коркового слоя мозжечка при относительно ранних стадиях заболевания. На основании длительных клинических наблюдений и патоморфологических исследований сформулирована гипотеза о новых механизмах патогенеза СЦА1.

Запланированные работы этапа выполнены в полном объеме. Отчет о патентном поиске в Приложении А. В итоге проведенных исследований получены прорывные результаты по лечению больных СЦА1, создан серьезный задел по выяснению патогенетических механизмов развития заболевания.

Область применения: биология, здравоохранение и медицина.

СОДЕРЖАНИЕ

1. Введение	5
2. Основная часть	7
2.1 Причины высокого уровня накопления доминантной мутации среди коренного населения северной части Востока Сибири.....	7
2.2. Проблемы питания у больных спиноцеребеллярной атаксией 1 типа и поиск путей их решения.....	12
2.3 Особенности нейрофизиологических показателей нарушения периферической нервной системы у носителей мутации по данным стимуляционной электронейромиографии на разных стадиях нейродегенеративного процесса	17
2.4. Анализ оценки качества жизни и методы вторичной профилактики полиглутаминовых нейродегенеративных заболеваний на примере СЦА1	19
2.5. Новые данные о патогенезе СЦА1.....	29
2.6. Методы коррекции специфических атаксических дисфункций у больных СЦА1.....	33
3. Заключение	40
4. Список использованной литературы.....	44
5. Приложения.....	47
Приложение А.....	47
Приложение Б.....	60

ВВЕДЕНИЕ

Спиноцеребеллярная атаксия 1 типа (СЦА1) — наследственное аутосомно-доминантное заболевание с развитием неврологических расстройств, характеризующихся нарушением координации движений, появлением невнятной речи, с последующим присоединением бульбарных расстройств. Все эти изменения вызываются мутацией гена spinocerebellar atrophy 1 (SCA1) на коротком плече 6 пары хромосом с появлением в кодирующей части гена патологических цитозин-аденин-гаунин (CAG) повторов. Эти изменения вызывают дегенерацию мозжечка и его афферентных или эфферентных путей.

Среди коренного населения северной части Восточной Сибири – якутов, к началу XXI века наблюдается самый большой очаг накопления наследственного доминантного заболевания центральной нервной системы – спиноцеребеллярной атаксии I типа (СЦА1). О численности больных наследственной мозжечковой атаксией в Якутии предположительно можно судить, начиная с 1970–х годов, когда заболевание было выделено от клинических форм вилюйского энцефаломиелита. Более достоверная динамика заболевания ведется после генетической идентификации СЦА1.

Следует отметить, что актуальность изучения СЦА1 определяется незнанием многих сторон патогенеза, отсутствием вплоть до настоящего времени эффективных методов вторичной профилактики и лечения заболевания.

Цели и задачи этапа исследований, их место в выполнении НИР в целом.

В 2015 г. согласно Календарному плану планировалось: Патентный поиск. Клиническое и инструментально-лабораторное исследование больных.

Патентный поиск проведен по патентным базам данных РФ, СНГ, СССР, США, Японии и Евросоюза с глубиной до 10 лет. На основе проведения патентных исследований сделан вывод о возможных путях поиска эффективных средств, способов и методов лечения и предупреждения СЦА1, лишь после расшифровки тонких механизмов патогенеза заболевания.

Клиническое и инструментально-лабораторное исследование больных проводилось по различным направлениям. Проведен биохимический анализ сывороток крови больных СЦА1 с различными стадиями болезни по 28 параметрам. По результатам анализов проведены корректизы ведения больных. Разработан способ лечения спиноцеребеллярной атаксии 1 типа с использованием L-цистеина с хорошим положительным результатом. Подана заявка на патент «Способ лечения спиноцеребеллярной атаксии 1 типа» (№ вход.003224 от 26.01.16г). На основе патоморфологического исследования гистологических препаратов, полученных при аутопсии у больной СЦА1 преждевременно умершей от гриппа и длительных клинических и неврологических наблюдений с большим контингентом больных СЦА1 сформулирована новая гипотеза патогенеза СЦА1. Нами предполагается, что пусковым механизмом развития

клинических проявлений СЦА1 является первичное избирательное поражение клеток Пуркинье ганглионарного слоя коры мозжечка. Дальнейшее развитие клинических проявлений заболевания: присоединение бульбарных расстройств, поражение периферических нервов, возможно, является результатом гибели клеток Пуркинье и последующей гибели нейронов коры и ствола мозга, связанных с множественными синапсами с клетками Пуркинье. Гибель клеток Пуркинье приводит к цепной реакции гибели нейронов по всем отделам нервной системы.

Нами проведена проверка частоты аллелей генов UCP1 (rs141489068) и UCP3 (rs73715542) среди больных СЦА1 и их здоровых родственников. Специфические SNP генов UCP1 и UCP3 якутов нам любезно предоставил профессор Кембриджского университета Т. Кивисилд. В результате исследования получены данные, свидетельствующие об относительно высоком уровне накопления гомозигот по изучаемому аллелю UCP3. Полученные данные позволяют допустить сцепление патологического гена СЦА1 с адаптивными аллелями генов выносливости к физическим нагрузкам.

Запланированные работы этапа выполнены в полном объеме. Отчет о патентном поиске в Приложении. В итоге проведенных исследований получены прорывные результаты по лечению больных СЦА1, создан серьезный задел по выяснению патогенетических механизмов развития заболевания. Из-за сокращения финансирования проекта на 20% не удалось, выполнить все запланированные исследования.